

Année 1958

N° _____

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

37

par

ZAIDMAN Monel

Né le 5 Juillet 1931 à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

ANTITHYROIDIENS DE SYNTHESE ET COURBES DE FIXATION

DE L'IODE I31

Président : M. FAUVERT - Professeur

Dactylographie Médicale - Mme DIONNET - 14, rue de Lille (7ème)

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1958

N° _____

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

ZAIDMAN Monel

Né le 5 Juillet 1931 à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le



ANTITHYROIDIENS DE SYNTHÈSE ET COURBES DE FIXATION

DE L'IODE I31

Président : M. FAUVERT - Professeur

Dactylographie Médicale - Mme DIONNET - 14, rue de Lille (7ème)

DOYEN HONORAIRE : M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

M.M. BAUDOUIN, BENARD (H), BROCC (P.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DEBRE (R), DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G), LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), RICHEL (Ch.), SANNIE, SEZARY, TANON, VELTER.

DOYEN : Léon BINET, Membre de l'Institut

ASSESEUR : Jean VERNE.

I- PROFESSEURS

M.M.

Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie pathologique	DELARUE A.
Bactériologie	FASQUELLE R.
Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports	CHAILLEY-BERT P.
Biologie médicale	FAUVERT R.
Cancérologie médicale et sociale	JEAN BERNARD
Chimie médicale	JAYLE M.F.
Cliniques chirurgicales (Hotel Dieu Beaujon Salpêtrière Cochin	MENEGAUX SICARD A. MOULONGUET P. QUENU J.
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE R. MOUQUIN M.
Clinique de cardiologie	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	FEVRE M.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	MONOD R.
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	BERNARD E
Clinique de la tuberculose	PETIT DUTAILLIS D.
Clinique de neuro-chirurgie	LELONG M.
Clinique de Puériculture	DEGOS R.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	CHEVALLIER P.
Clinique des maladies du sang	ALAJOUANINE T.
Clinique des maladies du système nerveux	CATHALA
Clinique des maladies des enfants	MOLLARET P.
Clinique des maladies infectieuses	DELAY J.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	FUNCK BRENTANO P
Clinique gynécologique	
Cliniques médicales (Hôtel-Dieu Bichat Cochin Broussais	BARIETY M. JUSTIN-BESANCON MOREAU R. de GENNES L.

Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY RADOT
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN R.
Cliniques obstétricales	(Tarnier (Baudelocque (Port Royal
Clinique ophtalmologique	LANTUEJOUL P.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LACOMME M.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires	VARANGOT RENARD AUBIN A.
Clinique psychiatrique infantile	HAMBURGER
Clinique rhumatologique et sociale	HEUYER C.
Clinique stomatologique	COSTE F.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DECHAUME M.
Clinique thérapeutique médicale	SENEQUE J.
Clinique urologique	LEMAIRE A.
Embryologie	FEY B.
Génétique médicale	GIROUD A.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAMY M.
Histologie	SOULIE
Hygiène et clinique de la première enfance	VERNE J.
Hygiène et médecine préventive	TURPIN
Médecine du travail	JOANNON C.
Médecine légale	DESOILLE H.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	PIEDELIEVRE R.
Pathologie chirurgicale	GALLIARD H.
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER G.
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	LENEGRE J.
Pathologie médicale	MERKLEN F.P
Pathologie et thérapeutique générales	DECOURT
Pédiatrie sociale	GARCIN J.
Pharmacologie et matière médicale	MARIE J.
Physicochimie médicale (chaire à titre personnel)	HAZARD R.
Physiologie	DOGNON A.
Physique médicale	BINET L.
Technique chirurgicale	STROHL A.
Thérapeutique	PATEL
Radiologie médicale	DESGREZ H.

II- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES ET AGREGES

Anatomie :	MM DELMAS A. pr.s.Ch. DEBEYRE J. OLIVIER CABROL C.
Anatomie pathologique	GAUTHIER VILLARD (Mlle P.) pr.s.ch. BUSSER F. GOUYGOU Ch.

Bactériologie	NEVOT A. CHRISTOL D.
Biochimie médicale	ETTORI J. pr.s.ch. N... N...
Biologie médicale :	BOURLIERE F.
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT F.
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	{ N... { N... { N...
Hydrologie :	CORNET
Hygiène	{ BOYER J. pr.s.Ch. { DEPARIS M. pr.s.Ch.
Maladies infectieuses :	BASTIN
Médecine légale et du travail :	DEROBERT L. pr.s.ch. GAULTIER M. HADENGUE A. ALBAHARY
Neuro-chirurgie	DAVID M.
Neurologie	LHERMITTE
Obstétrique :	GRASSET J. LEPAGE F. MERGER R. MORIN P. RAVINA J. ROBEY M. LE LORIER
Ophtalmologie :	DESVIGNES P. BREGEAT
Orthopédie :	JUDET R.
Oto-rhino-laryngologie :	AUBRY M. MADURO R.
Parasitologie :	CHABAUD A. N...
Pathologie chirurgicale :	ABOULKER P. BAUMANN J. GOSSET J. LAURENCE G. LORTAT JACOB J. OLIVIER Cl. POILLEUX F. VERNE J.M. DUBOST MATHEY FLABEAU CAUCHOIX, FAUREL, BARCAT, GERMAIN, THOMERET.

Pathologie expérimentale : LOEPER M.
MAURICE

Pathologie médicale : BOUDIN G.
CASTAIGNE P.
CONTE M.
DOMART A.
LAMOTTE M.
LAROCHÉ Cl.
MILLIEZ P.
PEQUIGNOT H.
PERRAULT M.
RAMBERT P.
THIEFFRY St.
TURIAF J.
BRICAIRE
ROYER
BRISSAUD
DEROT
BOUVIER
MACREZ
WOLFROMM

Pédiatrie : JOSEPH R.
MOZZICONACCI P.
POLONOVSKY Cl.

Pharmacologie : CHEYMOL J. pr.s.ch.
LEVY Mlle, pr.s.ch.

Physiologie : BARJETON D. pr.s.ch.
PARROT J. pr.s.ch.
DEJOURS P.

Physique médicale : DJOURNO A., pr.s.ch.
GOUGEROT E.

Pneumophtisiologie : KREIS B.

Psychiatrie : PICHOT

Psychiatrie infantile : MICHAUX Z.

Rhumatologie : DELBARRE

Stomatologie : CHAPUT (Mme A)
CERNEA P.

Thérapeutique : CHASSAGNE

Urologie : KUSS R.

III- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE
COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent. M.M.

Clinique chirurgicale : AMELINE A.
HUGUIER J.
LEGER L.
PADOVANI P.
ROUX M.
RUDLER J.C.

Clinique médicale : BROUET G.
N...
DREYFUS Gilbert

Clinique obstétricale : HAGUENAU M., pr.s.ch.
KOURILSKY R.
MARCHAL G.

Clinique obstétricale : ECALLE G.
MAYER M.

Clinique ophtalmologique : OFFRET G.
Clinique urologique : COUVELAIRE R.

Secrétaire général de la Faculté..... M. MOREL J.
Secrétaire..... Mlle CHAINTREUIL G.

Conservateur chargé de la direction..... Docteur HAHN A.
Conservateur..... Mlle GOICHON

Bibliothécaires.... Mlles DUMAITRE P., LAURENT H.
LE NOIR G., QUIEVREUX E.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a
arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui
seront présentées, doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approba-
tion ni improbation.

A MA MERE

A MON PERE

A MA FAMILLE

A Monsieur le Professeur FAUVERT

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

A Monsieur le Docteur ZARA

Assistant des Hôpitaux de PARIS

Qui nous a inspiré cette thèse et nous a
guidé après nous avoir donné les premiers
rudiments d'endocrinologie.

A notre Maître Monsieur le Docteur ABAZA

Qui, par son subtil esprit clinique
et son enseignement amical
a eu une si grande influence sur notre
formation médicale.

A notre Maître

Monsieur le Professeur agrégé Gilbert DREYFUS

Médecin de la Pitié

Avec toute notre reconnaissance pour
les précieux conseils qu'il nous a
fournis.

A Monsieur le Docteur SEBAOUN

Dont les connaissances biologiques
nous ont été d'une aide précieuse .

A Monsieur le Professeur TUBIANA

Dont la grande compétence en matière
de radioactivité et les renseignements
qu'il a bien voulu nous fournir nous
ont permis de mener ce travail à bien.

A MES NOMBREUX AMIS

Depuis 1941, date à laquelle RAWSON, employant le thiosulfate de potassium, montra que ce produit pouvait dans certaines circonstances amener l'apparition d'un goître, les antithyroïdiens de synthèse ont été employés dans le traitement de l'hyperthyroïdie.

Plus tard (surtout à partir de 1951), ils ont été employés dans le traitement des métastases des cancers de la thyroïde.

Nous nous sommes proposé :

- De réunir dans une 1ère partie de notre travail les principaux travaux effectués sur les applications des ATS :
 - . dans les cancers métastasants de la thyroïde ;
 - . dans l'hyperthyroïdie.

- D'étudier dans une 2ème partie l'action de 3 de ces ATS :

- . chez des sujets euthyroïdiens ;
- . chez des sujets hyperthyroïdiens ;

pour tenter de comprendre le mode d'action de ces produits.

- De rattacher si possible (dans une 3ème partie) les conclusions que nous avons pu tirer de notre expérimentation aux résultats thérapeutiques obtenus par les différents auteurs qui ont employé les ATS.

PREMIERE PARTIE

A côté de l'utilisation classique des ATS dans le traitement de l'hyperthyroïdie - chapitre extrêmement large dont nous traiterons seulement une partie (ATS et courbes de fixation du radio-iode) - il en est une seconde, moins connue parce que moins effective peut être, celle qui a été tentée dans la thérapeutique des cancers métastasiants de la thyroïde.

Ce sont les auteurs américains qui ont étudié la question de la façon la plus complète : c'est donc sur eux que portera principalement notre étude.

Nous avons donc d'abord tenté de réunir - dans la littérature concernant l'utilisation thérapeutique des ATS - les références les plus importantes traitant de :

- l'emploi des ATS dans les cancers métastasiants de la thyroïde ;

- leur emploi dans l'hyperthyroïdie ;

en insistant plus sur la lère partie que nous avons jugée plus intéressante.

A- ATS ET CANCER METASTASIAN DE LA THYROÏDE

Pour en arriver à l'utilisation thérapeutique des ATS dans les métastases des cancers thyroïdiens, il nous faut traiter la question dans un ordre chronologique.

Les auteurs ont en effet été amenés à utiliser ces produits après avoir effectué différents essais thérapeutiques (thyroïdectomie, utilisation de la TSH, enfin utilisation des ATS).

Nous allons étudier la succession des faits.

a- Radioiode et cancer de la thyroïde

Avant l'emploi du radioiode, le diagnostic de cancer de la thyroïde comportait deux sanctions thérapeutiques : la chirurgie et la radiothérapie.

C'est à partir de 1940 - après la publication d'un travail de HAMILTON, SOLEY et EICHORN qui ont signalé la fixation du radioiode au niveau de la thyroïde - qu'on a employé cet isotope dans les cas de cancer thyroïdien localisé.

b- Radioiode et métastases de cancer thyroïdien

Quant à l'emploi du radioiode dans le traitement des métastases de cancer thyroïdien, il a été envisagé à partir de 1942.

Ces métastases - à topographie essentiellement osseuse ou pulmonaire (plus rarement hépatique) - sont en effet la plupart du temps inopérables du fait de leur localisation, et la radiothérapie pratiquée à leur niveau donne des résultats peu favorables.

C'est donc en avril 1942 que KESTON, BALL, FRANTZ et PALMER (1) ont publié le premier rapport dans lequel l'iode radioactif était utilisé comme agent thérapeutique dans un cas de cancer thyroïdien avec métastases osseuses :

"Le compteur de Geiger a montré qu'une métastase au niveau du fémur droit a fixé plus d'iode que la thyroïde elle-même.

"D'où possibilité d'employer le radioiode comme agent thérapeutique et essai chez ce malade".

La deuxième observation d'un cas semblable a été faite par SEIDLIN - MARINELLI et OSHRY (2) en 1943 :

"Radioiode donné après thyroïdectomie chez un malade porteur d'un adénocarcinome de la thyroïde avec métastases fonctionnelles."

Nous connaissons le principe de cette thérapeutique : l'iode - se fixant électivement au niveau du tissu thyroïdien (1915, MARINE : "la thyroïde concentre l'iode de façon 5000 fois plus grande que le sang") - se fixe également au niveau des métastases, formées elles-mêmes d'un tissu thyroïdien plus ou moins différencié.

Or, ces deux premières observations de fixation d'iode au niveau des métastases ont été faites sur des métastases fonctionnelles.

Ici se place un problème fondamental, qu'il nous faut étudier maintenant, c'est la capacité de fixation de l'iode par les cancers de la thyroïde et leurs métastases selon leur forme histopathologique.

c- Histopathologie

Nous allons résumer les travaux les plus précis en cette matière (3 à 13).

MARINELLI, FOOTE, HILL, HOCKER (3)

"En général, la rétention de l'iode radioactif est liée à la structure du tissu - c'est à dire à l'arrangement cellulaire et à la présence de substance colloïdale.

CLASSIFICATION	Pour 100
Adénocarcinome papillaire.....	40
" Folliculaire et alvéolaire.....	20
" solide alvéolaire.....	25
Carcinome anaplasique.....	2
Forme à cellules de Hürtle.....	5
Forme à "spindle cells" et à cellules géantes...	5
Struma métastasiant.....	3

Sur 19 cas étudiés, on a retrouvé 10 fois la présence de radioactivité dans :

- 5 strumas métastasiants ;
- 5 cas qui présentaient dans une partie au moins du tissu étudié la structure de forme folliculaire.

Dans les 9 cas négatifs :

- 3 formes à cellules de Hürtle ;
- les autres formes solides alvéolaires ou anaplasiques.

En conclusion :

- à peu près 15 % des cancers fixent spontanément l'iode radioactif ;
- le type histopathologique le plus favorable est le struma métastasant ;
- fixation bonne, quoique moindre, de l'adénocarcinome folliculaire.

RAWSON, SKANSE, MARINELLI, FLUHARTY (4)

- "11 adénocarcinomes papillaires : fixation minime ou absente ;
- " 6 adénocarcinomes (?) : 3 fixations notables ;
- " 2 adénocarcinomes folliculaires : fixation minime ;
- " 3 cancers épidermoïdes : fixation minime".

Surtout les travaux de FITZGERALD et coll.

FITZGERALD, FOOTE (5)

Statistique sur 100 cas :

T y p e	Nbre de cas	+	-
Papillaire.....	29	8	21
Alvéolaire et follicu- laire.....	39	29	10
Solide.....	12	5	7
Cellules de Hürtle.....	9	3	6
Cellules géantes et "Spindle Cells".....	6	0	6
Anaplasique.....	3	0	3
Non classifiés.....	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
Total.....	100	46	54

et FITZGERALD, FOOTE, HILL (6)

Statistique sur 248 cas :

T y p e	Nbre de cas	+	-
Papillaire.....	77	20	57
Alvéolaire et folliculaire	111	85	26
Solide.....	28	11	17
Cellules de Hürtle.....	19	3	16
Cellules géantes et "Spindle cells".....	14	0	14
Anaplasique.....	6	0	6
Non classifiés.....	3	2	1

Et étude plus précise sur les différents types avec analyse de la fixation au niveau de la tumeur primitive, de la métastase et de la fixation comparative au niveau des 2.

I- Carcinome papillaire

- Formes à prédominance papillaire

	<u>11</u>	<u>+</u>	<u>-</u>
. Primaire	9	0	9
. Métastase.....	6	0	6
. Les 2.....	4	0	4

- Formes mixtes (85 %)

	<u>18</u>	<u>+</u>	<u>-</u>
. Primaire.....	14	4	10
. Métastase.....	11	6	5
. Les 2.....	7	2	5

II- Formes alvéolaires et folliculaires

		<u>+</u>	<u>-</u>
. Primaire.....	21	15	6
. Métastase.....	29	23	6
. Les 2.....	11	10	1

III- Formes solides

Solides.....

	<u>8</u>	<u>+</u>	<u>-</u>
. Primaire.....	3	0	3
. Métastase.....	7	1	6
. Les 2.....	2	0	2

Mixtes.....

	<u>4</u>	<u>+</u>	<u>-</u>
. Primaire.....	3	3	0
. Métastase.....	1	1	0
. Les 2.....	0	0	0

IV- Autres formes

- Cellules de Hurtle

	<u>2</u>	<u>+</u>	<u>--</u>
. Primaire.....	7	2	5
. Métastase.....	2	1	1

- Cellules géantes et "spindle cells"

	<u>6</u>	<u>+</u>	<u>-</u>
. Primaire.....	5	0	5
. Métastase.....	2	0	2

- Formes anaplasiques

	<u>3</u>	<u>+</u>	<u>-</u>
. Primaire.....	1	0	1
. Métastase.....	2	0	2

DOBYNS, MALOOF (11)

"Les adénocarcinomes fixent plus de radioiode que les
"autres cancers de la thyroïde. Mais même la meilleure fixa-
"tion de ces tumeurs est de beaucoup inférieure à celle de la
"thyroïde normale.

"Tumeurs ayant une fixation initiale détectable de radio-
"iode :

"- 10 carcinomes folliculaires sur 18 ;
"- 12 " folliculaires et papillaires sur 24 ;
"- 4 " papillaires sur 13 ;
"- 8 " anaplasiques et solides sur 19 ;
"- 0 anaplasique et papillaire sur 4 ;
"- 0 lymphome sur 3 ;
"- 1 tumeur à cellule de Hürtle sur 2 ;
"soit 35 tumeurs sur 83".

Nous voyons d'après ces travaux que la fixation
spontanée du R.I au niveau des cancers de la thyroïde est re-
lativement peu importante (10 à 15 %).

Si en effet certaines formes histopathologiques fi-
xent correctement (l'adénocarcinome alvéolaire et folliculaire
en particulier, et les formes papillaires et solides), les
autres ont une fixation minime ou absente (formes à cellules
de Hürtle, à cellules géantes et à "Spindle cells", formes
anaplasiques).

Donc, s'il est possible de traiter immédiatement

10 à 15 % des cancers de la thyroïde ou de leurs métastases par le R.I, il va falloir dans 85 à 90 % des cas essayer d'augmenter leur avidité envers cet iode.

d- Moyens d'augmenter l'avidité des métastases envers le R.I.

Les auteurs qui utilisaient le R.I pour traiter les métastases de cancer thyroïdien devaient essayer de résoudre le problème suivant : leur était-il possible, dans le cas où ces métastases fixaient l'iode de façon nulle ou très faible, de provoquer une augmentation de cette fixation, de façon à pouvoir finalement fournir au malade une quantité d'iode d'une part suffisante pour détruire les cellules cancéreuses, d'autre part assez faible pour éviter des réactions nuisibles au niveau de son organisme ?

Depuis une dizaine d'années, ils ont essayé successivement 3 méthodes :

- la thyroïdectomie (
- l'emploi de la TSH (à partir de 1948
- l'emploi des ATS (à partir de 1951 surtout (RALL et coll.)

Il nous a paru utile d'étudier d'abord les deux premières méthodes, les hypothèses proposées sur leur mode d'action, les résultats qu'elles ont donnés, avant de voir de plus près la méthode qui nous intéresse principalement, c'est à dire l'emploi des ATS.

I- THYROIDECTOMIE

Elle a été la première des méthodes employées pour augmenter la fixation de l'iode par les métastases (1948).

C'est l'insuffisance de ses résultats qui a poussé les auteurs à utiliser d'autres méthodes.

Mais elle semble être indispensable car, comme nous le verrons plus loin, elle est encore le premier temps des autres méthodes ultérieurement étudiées.

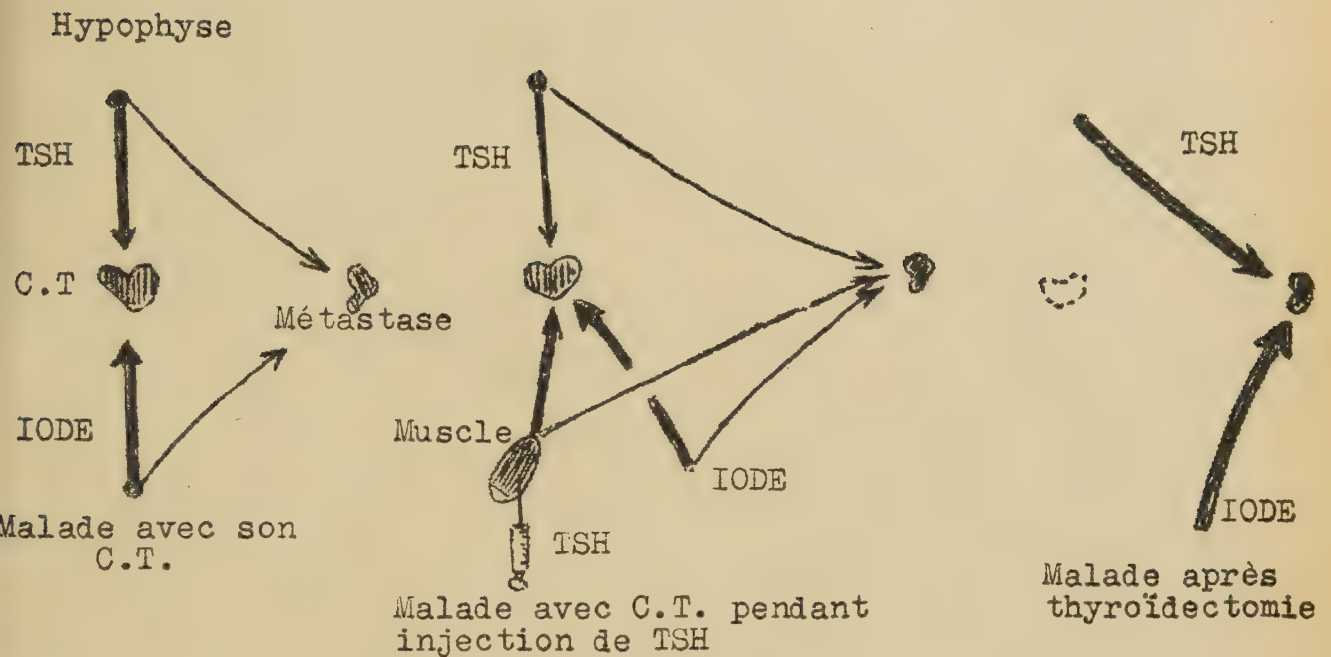
L'étude de son mode d'action est capitale pour comprendre la suite des travaux; c'est la raison pour laquelle nous l'avons étudiée de près.

Mode d'action

SEIDLIN - OSHRY et YALOW (15)

"Chez un malade qui a son tissu thyroïdien normal et une métastase de cancer de la thyroïde, l'iode administré se dirige surtout vers le tissu normal.

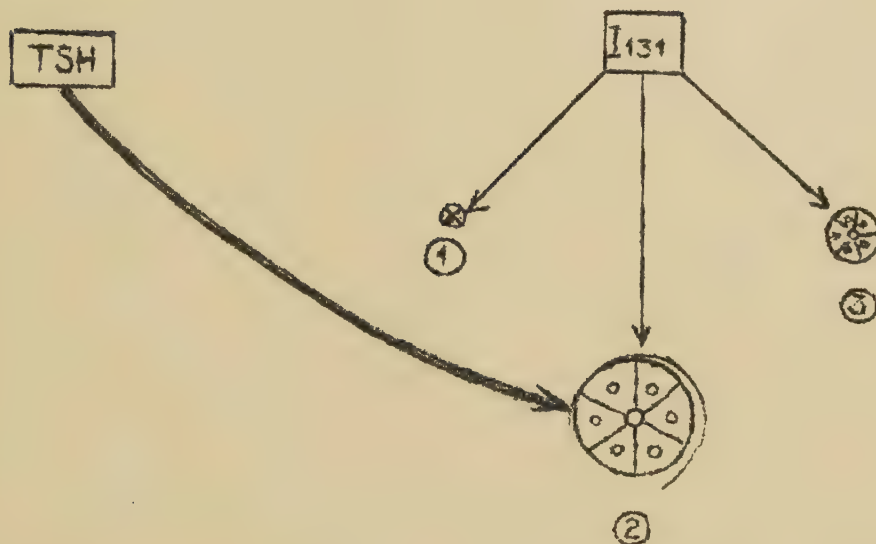
"La thyroïdectomie permet à la métastase de recevoir une plus grande quantité de TSH (car autrement c'est le tissu thyroïdien normal qui reçoit la TSH, donc qui est stimulé et qui, de ce fait, fixe l'iode)".



SEIDLIN, ROSSMON, OSHRY, SIEGEL (16)

"La thyroïdectomie augmente la production de TSH au niveau de l'hypophyse et supprime la compétition du corps thyroïde envers la TSH et l'iode, permettant ainsi à la métastase de relayer le corps thyroïde dans ses fonctions".

ALBEAUX-FERNET (17)



"1° - La métastase bénéficie de l'iode qui serait détourné
"par la thyroïde.

" 2° - Les cellules de la métastase - en raison de l'hypo-
"thyroïse résultant de l'ablation de la thyroïde - entrent en
"activité et, pour fabriquer davantage d'hormone, emmagasinent
"davantage d'iode.

"3° - L'I₁₃₁ fixé in situ, détruit ainsi la métastase."

LAMARQUE, THIBAUD, PAGES, GABY BOBO (18)

"Il semble qu'il y ait une véritable inhibition des métastases par le carcinome... Cela tient, à notre avis, soit à un degré de différenciation différent, soit plus probablement, à la persistance dans la tumeur primitive d'une quantité variable de tissu thyroïdien non encore envahi, en hyperplasie compensatrice et sensible à la thyroostimulation. Les métastases, par contre, ne peuvent contenir qu'un tissu néoplasique qui, bien que parfois proche du normal, n'en demeure pas moins différent.

"Tout se passe comme si la fonction thyroïdienne conserve sa prépondérance chez le néoplasique, sa sensibilité aux incitations sécrétoires centrales ou périphériques étant plus grande que celle des métastases. Toute perturbation de l'équilibre fixation-sécrétion serait ainsi compensée par la thyroïde avant que les foyers métastatiques aient eu le temps de participer eux-mêmes à son rétablissement. Il y aurait, en quelque sorte, un véritable seuil de réceptivité plus élevé pour les métastases...

"Il est indéniable que l'ablation de la tumeur-mère entraîne un accroissement de l'affinité pour l'iode des métastases."

WELFLING (52)

"Le fait physiologique capital est la possibilité pour
"les métastases de ces cancers de répondre, après thyroïdec-
"tomie, aux besoins de l'organisme en hormone thyroïdienne,
"en assumant la fonction de l'organe original après sa dispari-
"tion, prouvant que ces cancers ne sont pas entièrement auto-
"nomes, mais peuvent être influencés par certains mécanismes
"physiologiques".

En résumé, nous voyons qu'il était parfaitement lo-
gique d'employer la thyroïdectomie qui augmentait la fixation
du R.I. au niveau des métastases par le mécanisme suivant :

- augmentation de production de TSH par une hypophyse
qui n'est plus freinée par un apport normal de thyroxine ;
- fixation de cette TSH au niveau du tissu thyroïdien
restant (donc des métastases) ;
- hyperfonctionnement de la métastase, d'où fixation
plus forte d'iode ;
- destruction du tissu cancéreux par cet apport d'iode.

Résultats

Nous avons relevé quelques résultats parmi les publications ayant trait à ce sujet (14-53).

RAWSON, MARINELLI, SKANSE, TRUNNELL, FLUHARTY (19)

"On a enlevé la thyroïde - chirurgicalement ou par destruction avec l'I₁₃₁ - chez 21 malades ayant un cancer de la thyroïde métastasant et non ou peu fonctionnel.

"8 des métastases ont concentré le R.I de façon normale après cette thyroïdectomie (soit 38 %).

"Le temps écoulé pour observer ce changement a varié de 1 à 32 mois".

SEIDLIN, OSHRY, YALOW (15)

"Sur 52 malades thyroïdectomisés, il y a eu 26 élévations de la fixation de l'iode 131 par les métastases (soit 50 %)."

RAWSON, SKANSE (20)

"Cancers du corps thyroïde avec métastases non fonctionnelles : 14 thyroïdectomies chirurgicales ou par R.I.; 8 sujets ont eu une augmentation de l'avidité des métastases envers l'iode 131 (soit 57 %)."

RAWSON, RALL (21)

"Pendant ces 5 dernières années, nous avons enlevé la

"thyroïde normale + chirurgicalement ou par R.I. - chez 37 sujets ayant un cancer métastasant de la thyroïde non ou peu fonctionnel.

"Dans 21 cas, nous avons observé que les métastases ont gagné une capacité de fixation de l'iode I31 significative".

Diagnostic	Fixation augmentée	Pas d'effet
Struma métastasant.....	3	3
Cancer folliculaire.....	10	2
" folliculaire et papillaire.	4	2
" papillaire.....	2	4
Carcinome solide.....	1	3
Cancer à cellules de Hürtle.....	1	2
Total.....	21 (57 %)	16 (43 %)

RAWSON, RALL, ROBBINS (22)

"21 thyroïdectomies : 7 par chirurgie, 14 par R.I.

"Dans 8 cas, augmentation de la fixation de l'iode I31 par les métastases (soit 38 %)."

MALLOOF, VICKERY (48)

"15 thyroïdectomies - 7 créations de fixation d'iode I31

"par les métastases - 5 augmentations".

DOBYNS, MALOOF (23)

"Métastases fixant plus le R.I après thyroïdectomie :

"11 folliculaires sur 13 ;

" 4 folliculaires et papillaires sur 5 ;

" aucune augmentation dans les autres formes.

"Temps de latence entre la thyroïdectomie et l'apparition de

"l'augmentation de la fixation : de 3 jours à 6 mois".

. TRUNNELL, MARINELLI, DUFFY, HILL, PEACOCK, RAWSON (38)

"Sur 25 cas, destruction du tissu thyroïdien par le R.I.

"dans 23 cas et obtention d'une fixation par les métastases

"dans 12 cas, en quelques mois".

Conclusion

Il est possible de tirer une conclusion des résultats de cette méthode : il y a certes une amélioration de la fixation du R.I par les métastases à la suite de la thyroïdectomie mais cela à un pourcentage relativement faible (de 38 à 57 % selon les auteurs).

Devant l'insuffisance de la méthode, les auteurs en ont essayé deux autres que nous allons étudier maintenant :

l'administration de TSH	{	après thyroïdectomie.
l'administration d'ATS		

II- LA TSH

L'administration de TSH chez un sujet thyroïdectomisé (suggérée dès 1942 par KESTON) semble parfaitement logique.

Cette TSH se fixe en effet au niveau du tissu thyroïdien restant dans l'organisme - c'est à dire des métastases - produisant ainsi un hyperfonctionnement de ce tissu, avec augmentation de l'avidité envers l'iode. Il suffit donc de donner à ce moment la dose thérapeutique de R.I. (54 à 77).

Mode d'action

LEBLOND, SUE (73)

"La thyroïde fixe moins d'iode après hypophysectomie.

"Etude de l'action de la TSH sur la thyroïde :

a- Une première série de 11 cobayes a été divisée en deux groupes : un groupe témoin et un groupe traité, dont chaque animal a reçu 12 unités JUNKMANN-SCHOELLER de TSH, réparties en 8 injections sur 4 jours.

Résultats :

Radio-activité de la thyroïde

- Témoins....	0,35
- Traités....	2,1

b- 32 animaux furent répartis en 4 groupes dont l'un servit de témoin. Les animaux des 3 autres groupes ont reçu respectivement 5, 10 et 100 unités de TSH.

Résultats :

Radio-activité de la thyroïde

- Témoins....	0,37
- 5 U.....	0,92
- 10 U.....	1,36
- 100 U.....	2

Donc, sous l'influence de doses croissantes de TSH la radio-activité de la thyroïde, et par conséquent, la quantité d'iode fixée, augmentent régulièrement.

Mais, comme le poids de la glande s'élevait aussi suivant la quantité d'hormone, le taux d'iode ramené à un même poids de glande était à peu près le même chez tous les animaux traités. Ainsi, avec 5 U on approchait du maximum qui a été atteint avec 10 U.

Avec des doses d'hormone beaucoup plus fortes (100 U), le taux d'iode fixé baissait légèrement.

L'ensemble de ces résultats :

	Développement des cellules thyroïdiennes			Rapport Colloïde Cellules
	Fixation d'iode	Hauteur moyenne	Nb mitoses /100 foll.	
Rats hypophysectom.	1,2	4	0	3,1
" normaux	7,2	15	2,7	0,7
Cobayes normaux	16	6,5	3	0,8
" après 100 U de TSH...	39,2	27	29	0,4

montre d'abord que la fixation d'iode augmente quand les cellules s'accroissent (l'accroissement des cellules multiplie vraisemblablement les éléments susceptibles de fixer l'iode). Cependant les modifications de la taille et du nombre des cellules ne suffisent pas à expliquer les variations de la fixation d'iode. Ainsi, le taux d'iode fixé peut être plus que doublé, sans qu'il y ait une augmentation parallèle de la quantité de tissu thyroïdien.

Il y aurait donc, indépendamment d'un accroissement de taille, une augmentation d'activité des éléments fixateurs de l'iode.

Il y a, en résumé, sous l'influence de la TSH, un double processus de prolifération cellulaire et d'accélération du métabolisme de l'iode dans les cellules de la thyroïde."

LEBLOND, SUE (74)

"Les injections de TSH chez des cobayes (8 en 4 jours) ont produit une augmentation de la fixation du R.I. par la thyroïde.

Sujets	Nb d'Unités de TSH	Radioactivité avant TSH	Radioactivité après TSH
1	0 10-12	0,3 2,1	3,2
2	0 10 100	0,3 1,3 2,4	4,3 4,2
3	0 10 100	0,5 1,5 1,8	2,4 2
4	0 5 10 100	0,4 0,9 1,3 2,1	2,1 2,6 2,4
5	0 2 5 100	0,3 0,7 0,9 1,6	2 2,8 2,4

Interprétation :

1- L'augmentation de la fixation du R.I. peut être due soit à l'augmentation des cellules thyroïdiennes actives secondairement au départ de la colloïde, soit à l'augmentation de l'activité des cellules, soit aux deux facteurs...

La TSH a augmenté la fixation du R.I. par la thyroïde, en partie en réduisant la quantité de colloïde (donc en augmentant la contenance cellulaire), mais surtout en augmentant l'activité des cellules.

2- Dans chaque cas, la concentration en R.I. a été plus petite avec 10 unités qu'avec 100 U de TSH, ce qui indique que non seulement l'efficiencia du tissu thyroïdien ne peut être augmentée au-dessus d'une limite atteinte avec 10 U de TSH, mais que le tissu thyroïdien néo-formé (mitoses et augmentation du poids de la glande) ne peut être stimulé aussi efficacement que le tissu thyroïdien primitif.

Contre-épreuve : l'élimination de la source de TSH, c'est à dire l'hypophysectomie, diminue la fixation de R.I et la contenance cellulaire".

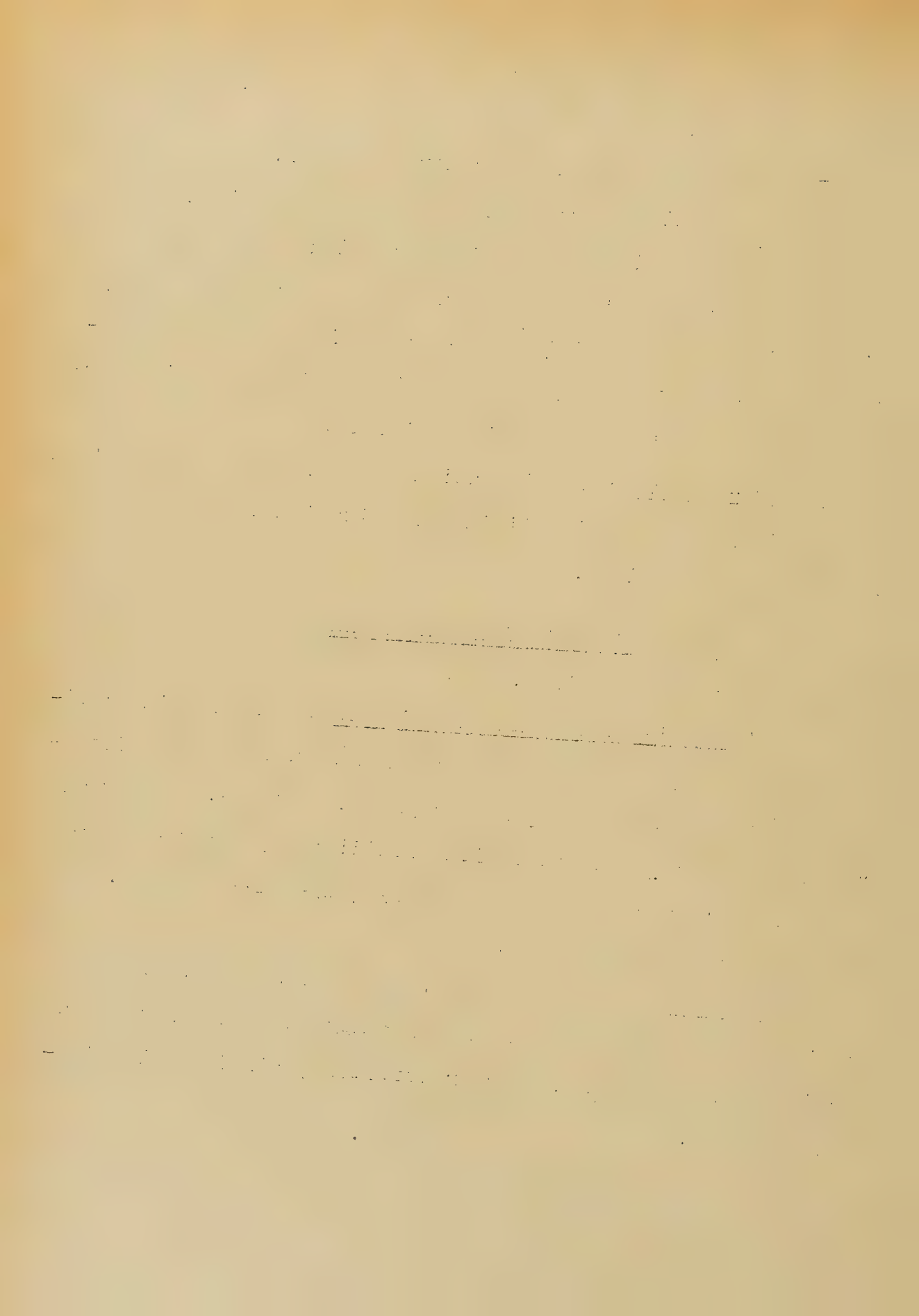
KEATING, RAWSON, PEACOCK, EVANS (69)

(Travaux sur des poussins).

"1- Effet de doses variables de TSH : 120 poussins divisés en 5 groupes. Le premier groupe a reçu 1cc d'eau distillée en sous-cutanée chaque jour pendant 4 jours. Les autres groupes ont reçu une injection quotidienne pendant 4 jours dans 1cc d'eau de respectivement 1/8, 1/4, 1/2, et 1 U.

"JUNKMANN SCHOELLER de TSH.

"Résultats : avec des doses progressives de TSH, le poids de la thyroïde et la hauteur moyenne des cellules thyroïdiennes ont augmenté progressivement, ainsi que la fixation d'iode.



"2- Effet de doses répétées de TSH : la hauteur moyenne
"des cellules thyroïdiennes augmente rapidement après la dose
"initiale, puis progressivement après chaque dose.

"La capacité de fixation de R.I. par la thyroïde n'a subi
"aucun changement les 24 premières heures, puis a augmenté pro-
"gressivement de 24 à 72 heures après le commencement de
"l'expérimentation.

"3- Effet d'une seule injection de TSH : pas d'augmenta-
"tion significative de la fixation du R.I. avant la 48ème
"heure, maximum de la fixation le 4ème jour.

"4- Effet de la TSH sur la perte de R.I par la thyroïde
"Cette perte a été nettement accélérée par chaque injection
"successive de TSH.

"72 % de la quantité initiale de R.I. présente dans la thy-
"roïde perdue les premières 24 heures ;
"70 % de la quantité restante les 2èmes 24 heures ;
"42 % " " " les 3èmes 24 heures.

"Ainsi, en 72 heures, 96 % du R.I. fixé ont disparu.

"Conclusions : comment la thyroïde stimulée par la TSH
"devient-elle capable de fixer plus d'iode ?

"a- Ce peut être dû à la déficience en iode de la glande.

"b- Cette déficience peut être dépendante de l'augmentation

"de la quantité de tissus cellulaires secondaires à

"l'injection de TSH (donc il est possible que la TSH

"n'affecte pas la fixation d'iode directement mais seulement "indirectement, en augmentant la quantité de tissu thyroïdien "présent)."

STANLEY, ASTWOOD (70) ont fait des études avec l'iode I31 sur les effets d'une seule injection de 15 à 30 mg de TSH chez 23 sujets normaux.

Résultats : "8 heures après l'injection, on n'a pu détecter aucun effet sur le taux de fixation de l'iode I31 par la "thyroïde, mais ensuite on a observé une augmentation marquée, "atteignant un maximum en 24 à 48 heures.
"Le taux de fixation est revenu à la normale en 4 à 5 jours.
"Quand on a empêché la liaison organique de l'iode à l'aide "du Mercaptoimidazole, on a pu constater que la capacité de fixation de l'iode par la thyroïde a néanmoins été augmentée de "la même façon par la TSH."

STURGEON, DAVIS, GATZ, PETIT, STARR (58)

"La sécrétion augmentée de TSH par l'antéhypophyse provoque
"quant une stimulation chronique de la tumeur et des métastases donne donc une augmentation de la fixation de l'iode "I31."

Résultats

La première publication concernant les résultats de cette méthode a été faite par :

SEIDLIN, OSHRY, YALOW (54) en 1948

"Nous avons donné de la TSH (dose non précisée) à deux sujets
"après thyroïdectomie. Nous avons constaté une augmentation
"de la fixation du R.I. par les métastases dans un cas, un
"résultat négatif dans l'autre." (soit 50 %).

RAWSON, MARINELLI, SKANSE, TRUNNELL, FLUHARTY (55)

"TSH donnée chez un sujet thyroïdectomisé : élévation de la
"fixation du radioiode par les métastases."

TRUNNELL, MARINELLI, DUFFY, HILL, PEACOCK, RAWSON (56)

"Chez 3 sujets sur 6 - chez lesquels on a enlevé préalablement
"la thyroïde - on a observé que le traitement avec la TSH (à
"la posologie de 30 mg par jour pendant 5 jours ou plus) a
"provoqué une augmentation de l'avidité des métastases envers
"le R.I." (soit 50 %).

RAWSON, RALL (57)

"Augmentation de l'avidité des métastases envers le R.I.
"chez 6 sujets sur 16 auxquels on a administré la TSH à la po-
"sologie de 30 mg par jour pendant une huitaine de jours".
(Soit 37 %).

STURGEON, DAVIS, CATZ, PETIT, STARR (58)

"Technique :

"1- Thyroïdectomie totale.

"2- Administration de thyroïde desséchée pour maintenir un euthyroïdisme constant ;

"3- Administration I.M. ou I.V. de TSH (15 mg deux fois par jour pendant 5 à 6 jours).

"Résultats :

"Sur 10 malades : 2 décès ;

3 augmentations de la fixation du R.I. ;

5 cas négatifs" (soit 50 %).

FRANTZ, LARSEN, JARETZKI (59)

"Effet de la TSH (30 mg par jour pendant 7 jours) sur

"la fixation d'iode I31 chez deux sujets thyroïdectomisés ne

"prenant pas de thyroïde desséchée :

Fixation au niveau des métastases

"Cas I : avant TSH.....	2,5 %
après TSH.....	0,87 %

"Cas II: avant TSH.....	2 %	3 %	1 %
après TSH.....	2 %	5 %	1 %

"Effet de la TSH sur la fixation d'iode I31 chez deux

"sujets prenant de la thyroïde desséchée :

Fixation au niveau des métastases

"Cas I (TSH 30 mg par j.
pendant 3 jours)

- Avant TSH.....	3 %	2 %
- Après TSH.....	10 %	7 %

"Cas II (TSH 30 mg en 1 fois)

- Avant TSH.....	0	2 %
- Après TSH.....	1 %	5 %

Conclusion

Il y a donc d'après les différents auteurs, de 37 à 50 % de bons résultats.

Le pourcentage des échecs est encore important. Est-il dû à l'apparition d'"antihormones" au niveau de l'organisme de ces sujets traités par la TSH ?

Quoiqu'il en soit, les essais thérapeutiques ont porté sur une troisième méthode : l'emploi des ATS.

Nous pouvons maintenant étudier la question, étant au courant du mode d'action de la thyroïdectomie (1er temps de cette méthode) et de la TSH (par l'intermédiaire de laquelle agissent les ATS).

III- LES ATS

Mode d'action

C'est surtout RALL qui a étudié la question.

Dans l'article fait par :

RALL, MILLER, FOSTER, WENDELL, PEACOCK, RAWSON (78)

ceux-ci soulèvent 3 hypothèses :

"1- La prise de Thiouracil pendant longtemps provoque
"une déplétion d'iode, de sorte que l'avidité de tout tissu
"thyroïdien fonctionnel envers l'iode I31 est extrêmement
"élevée.

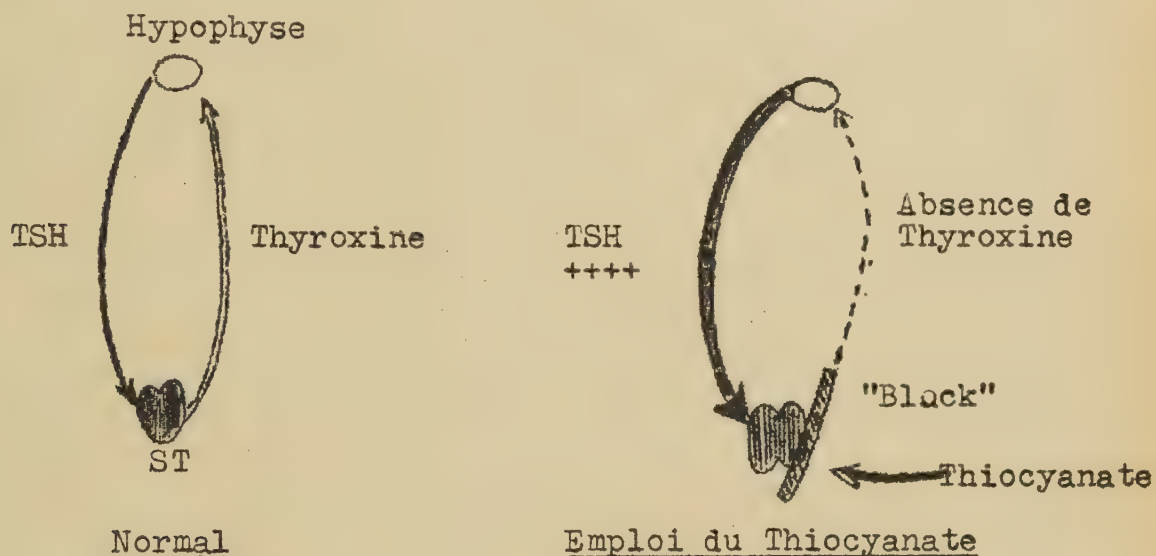
"2- Le Thiouracil, en provoquant un myxoedème, stimule
"l'hypophyse : celle-ci secrète donc plus de TSH (Théorie de
"l'augmentation quantitative de la TSH).

"3- Des doses fortes de Thiouracil augmentent qualitati-
"vement l'action de la TSH circulante (théorie de l'augmenta-
"tion du pouvoir de la TSH, due à l'action des ATS)."

a- Augmentation quantitative de la TSH

GORDON, GOLDSMITH, CHARIPPER (99). "La Thiourée et les
"ATS inhibent la formation de thyroxine. Cette diminution de
"la concentration sanguine de thyroxine stimule le lobe anté-
"rieur de l'hypophyse qui secrète des quantités de TSH plus
"importantes. L'hypophysectomie abolit cette réaction."

RAWSON, TANNHEIMER, PEACOCK (79). "Explication de l'élévation de la fixation d'iode I31 due aux ATS (le produit employé a été le Thiocyanate).



Le Thiocyanate provoque une obstruction à la formation de thyroxine ("block"). L'hypophyse, qui n'est plus alors freinée par la thyroxine, produit un excès de TSH. Ceci produit une hyperplasie du corps thyroïde et secondairement une élévation de la fixation d'iode I31."

b- Augmentation qualitative de la TSH par les ATS :

RAWSON et coll. (80) "Mise en contact pendant 1 h 1/2 à 2 h. de TSH et d'ATS variés (Thiouracil, Aminothiazol, Propylthiouracil) puis injection de 1 unité de TSH à des poussins âgés de 1 jour. D'autre part, injection de 1 Unité de TSH normale à des poussins témoins.

La mesure de l'activité thyroïdienne au niveau du corps thyroïde des poussins, montre une augmentation de cette activité par la TSH qui a été préalablement mise en contact avec les ATS.

Donc les goitrigènes :

- augmentent le pouvoir d'action de la TSH ;
- la réactivent".

ALBERT, RAWSON, RIDDEL, MERRILL, LENNON (81)

"L'administration de TSH à des poussins ayant reçu du Thiouracil a proposé une augmentation marquée du pouvoir thyroïdienne de la TSH, comparée avec son action chez des poussins n'ayant rien reçu auparavant.

"L'administration de TSH iodée (qui s'est montrée inactive chez des poussins n'ayant rien reçu auparavant) a provoqué une action thyroïdienne marquée chez des poussins ayant reçu auparavant du Thiouracil."

RAWSON, ALBERT (88). "Des morceaux de tissu de lapin ont été placés dans une solution contenant de la TSH à la concentration de 1/4 d'Unité par cc. Après 3 jours d'exposition, on a essayé l'activité thyroïdienne du milieu.

Après que la TSH a été prouvée inactive, le milieu restant a été traité avec du Thiouracil, du 5 amino-2 mercapto-thiadiazole ou de la 3 phenyl-amino-méthyl-2-mercapto thiazoline : on a retrouvé une majeure partie de l'activité originelle de la TSH".

ALBERT, TENNEY (89). "Injection sous-cutanée de 1 microcurie de R.I chez des rats. Courbe de 48 heures. Puis administration de Thiouracil dans l'eau de boisson.

Résultats : le Thiouracil a accéléré 6 fois le taux d'excrétion de l'iode I_{131} , ce qui prouve :

- soit que s'est produite une accélération immédiate de sécrétion de TSH ;
- soit qu'a eu lieu un processus de potentialisation de la TSH ;
- soit qu'un certain facteur inhibant la sécrétion thyroïdienne a été supprimé.

Si l'effet de Thiouracil avait été simplement un blocage de la synthèse hormonale ultérieure, tout en laissant l'hormone préformée être sécrétée normalement, il n'y aurait pas eu cette accélération de sécrétion de l'iode I_{131} ".

c- Comparaison de l'effet des ATS et de la TSH chez le poussin.

LARSON, KEATING, PEACOCK, RAWSON (90 et 98)

"On a divisé 90 poussins en 3 groupes :

- Le premier groupe (20 poussins) a servi de groupe de contrôle.

- Le 2ème groupe (20 poussins) a reçu une unité de TSH par jour pendant 10 jours.

- Le 3ème groupe (50 poussins) a reçu 0,1 % de Thiouracil par jour dans l'eau de boisson pendant 10 jours.

On a donné le R.I. à 10 animaux de chaque groupe le 10ème jour et on a arrêté en même temps l'administration du produit.

On a donné du R.I. à des intervalles de 12, 24, 48 et 120 heures à des groupes de 10 poussins du groupe 3, après avoir cessé l'administration du Thiouracil.

Les poussins du groupe de contrôle restant (10) et ceux du 2ème groupe restant (10) ont reçu du R.I. après un intervalle de 120 h.

Tous les animaux ont été tués 4 h après avoir reçu le R.I

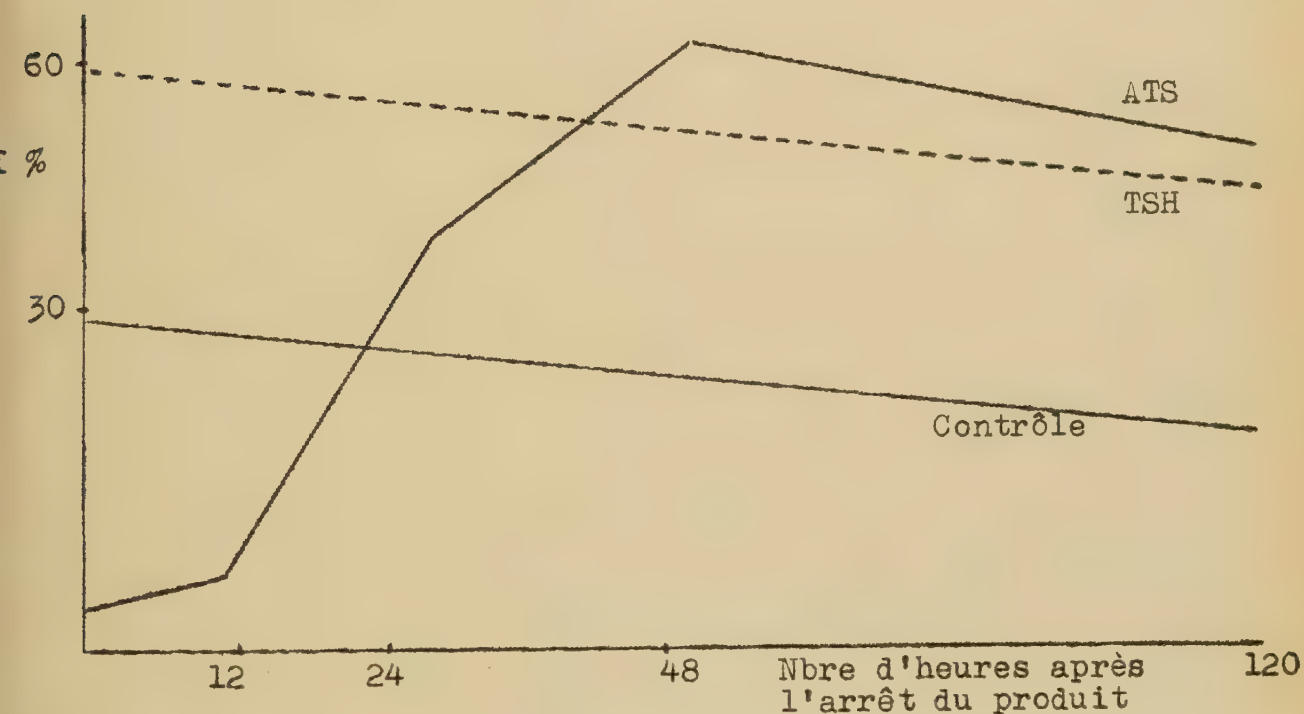
Résultats :

Au début, les thyroïdes stimulées par la TSH ont fixé 56,5 % du R.I., les thyroïdes des animaux de contrôle 29,6 % et les thyroïdes des animaux ayant reçu du Thiouracil 1,9 %.

Cependant, après la cessation du Thiouracil, la fixation

de R.I. par les thyroïdes a augmenté rapidement, devenant plus forte que celle du groupe de contrôle en 24 heures et même plus forte que celle du groupe 2 en 48 heures dans certains cas.

A la 120ème heure après cessation, les pourcentages de l'iode fixée ont décru proportionnellement.



Dans chaque cas, les conséquences histologiques et physiologiques de l'administration continue de Thiouracil apparaissent identiques à celles de l'injection de TSH."

ARON, MARESCAUX (102)

"Certains auteurs supposent que la déficience fonctionnelle de la thyroïde (due aux ATS) retentit sur la préhypophyse en suscitant une sécrétion accrue de TSH, dès lors responsable de la stimulation de l'épithélium thyroïdien..

Pour contrôler la validité d'une telle hypothèse, nous avons procédé à l'introduction directe de Thiourée dans un lobe thyroïdien chez des cobayes adultes...

Nous avons constaté qu'au cours du point d'inoculation de la Thiourée, en dépit des faibles quantités de substance introduite (de l'ordre de 500 gammas) et du fait que le cobaye est relativement peu sensible à l'action des ATS, la thyroïde offre les images classiques d'une vive hyperactivité. Le lobe témoin et les régions du lobe traité éloignées du point d'inoculation, ne montrent en revanche aucun changement.

Il semble ainsi démontré que l'action de la Thiourée sur la thyroïde est, au moins en partie, directe."

Résultats

RAIL, MILLER, FOSTER, WENDELL, PEACOCK, RAWSON (78)

"Comparaison de l'effet du Thiouracil, de la thyroïdectomie et de la TSH dans la fixation du R.I par les métastases des cancers de la thyroïde :

	Nbre de cas	Augmenta- tions	Pourcen- tage
THIOURACIL après thyroïdectomie	30	21	70 %
THYROIDECTOMIE	35	22	60 %
TSH après thyroïdectomie	16	5	31,3 %

Effets du Thiouracil sur la fixation de R.I. par les cancers métastatiques de la thyroïde :

<u>Types</u>	+	-
- Struma métastasant.....	3	1
- Adénocarcinome folliculaire.....	9	2
" foll. et papillaire...	5	1
" papillaire.....	2	1
- Carcinome solide.....	1	2
- Cellules de Hürtle.....	<u>1</u>	<u>2</u>
Total.....	21 (70 %)	9 (30 %)

Des traitements longs et continus avec du Thiouracil se sont révélés les moyens les plus efficaces d'augmenter la concentration de l'iode par les cancers de la thyroïde.

Méthode : On a administré le Thiouracil à des doses de 1 g à 1 g 50 par jour (chez II malades chez lesquels on avait fait auparavant une thyroïdectomie totale, chirurgicale ou par R.I.).

On a donné pendant longtemps (?) des doses de R.I. toutes les 6 semaines, en arrêtant chaque fois l'administration du Thiouracil 48 h auparavant et, en recommençant à l'administrer après la fin de l'établissement de la courbe.

Résultats : On a obtenu 3 types de réponses :

- 1er type : échec complet (9 cas). Mais cependant chez 3 de ceux-ci le Thiouracil a été donné pendant deux mois ou moins. Il est possible qu'une période de traitement plus longue aurait produit quelque chose.
- 2ème type : fille de 15 ans (carcinome folliculaire et alvéolaire de la thyroïde avec métastases pulmonaires) : augmentation progressive de l'avidité des métastases envers l'iode.
- 3ème type : développement extrêmement rapide et fort d'une fixation d'iode par les lésions métastatiques (garçon de 15 ans avec adénocarcinome folliculaire de la thyroïde et métastases)".

RAWSON, MARINELLI, SKANSE, TRUNNELL, FLUHARTY (82)

"1 cas. Cancer de la thyroïde + 2 métastases vertébrales. Thyroïdectomie chirurgicale puis administration de Thiouracil : 200 mg toutes les 8 heures (soit 600 mg par jour) pendant 106 jours.

Résultats : 72 jours après l'arrêt du Thiouracil, seulement 15 % de la dose de R.I. a été retrouvée dans les urines."

TRUNNELL, MARINELLI, DUFFY, HILL, PEACOCK, RAWSON (83)

"10 sujets thyroïdectomisés ont été traités pendant plusieurs semaines ou mois avec du Thiouracil ou du Propylthiouracil. Après l'arrêt de l'administration de ces produits, on a constaté une élévation de l'avidité des métastases envers le R.I. chez 7 sujets. La dose moyenne a été de 1,5 g par jour (augmentation dans 70 % des cas)."

DOBYNS, MALOOF (84)

"200 mg de Propylthiouracil donnés toutes les 8 heures après thyroïdectomie chez 10 sujets :

- 7 adénocarcinomes folliculaires ;
- 2 " papillaires ;
- 1 tumeur à cellules de Hürtle.

Résultats :

- Augmentation de la fixation du R.I. dans les 7 adénocarcinomes folliculaires (avec une rétention de 90 % dans deux cas) ;
- 1 augmentation sur 2 dans les adénocarcinomes papillaires ;
- pas d'augmentation dans la tumeur à cellules de Hürtle.

(Soit augmentation dans 80 % des cas)."

STORAASLI, KING (106)

"On a administré chez un sujet porteur d'un cancer thyroïdien et de 3 métastases craniennes, du Thiouracil à la dose de 400 mg toutes les 8 heures, après thyroïdectomie.

6 semaines plus tard, seulement 20 % de la dose d'iode I31 a été excrétée dans les urines en 48 heures. Toute la radio activité a été localisée au niveau des métastases."

MALOOF, VICKERY (110)

"Emploi d'ATS chez 14 sujets (?).

Résultats : 8 augmentations de la fixation du R.I. par les métastases". (Soit 60 %).

Conclusion

Nous voyons donc que l'emploi des ATS après thyroïdectomie semble donner des résultats beaucoup meilleurs que l'utilisation de la thyroïdectomie seule, ou suivie d'administration de TSH (60 à 70 % de succès).

B- ATS ET HYPERTHYROIDIE

L'emploi des ATS dans le traitement des hyperthyroïdies a été signalé pour la première fois en 1943 par ASTWOOD (111) et s'est généralisé depuis.

Il n'est d'ailleurs pas dans notre sujet d'étudier les résultats thérapeutiques des ATS du point de vue clinique pur, mais les variations de la fixation de R.I. qu'ils produisent :

- d'une part chez l'animal normal ;
- d'autre part chez l'homme normal et hyperthyroïdien.

a- Administration d'ATS chez l'animal

LARSON, KEATING, RAWSON, PEACOCK (112)

"Des doses variées de Thiouracil données à des poussins ont produit un abaissement important de la fixation du R.I par la thyroïde.

Cet effet a débuté dans l'heure suivant l'administration du produit et a disparu en moins de 24 heures.

Aucun changement histologique n'est apparu jusqu'à ce que le Thiouracil fut administré pendant au moins 7 jours".

FRANKLIN, LERNER, CHAIKOFF (113)

"Rats nourris d'aliments contenant en plus 0,035 % de Thiouracil pendant 7 jours.

Résultats :

1- Rats témoins : 48 h après l'injection de R.I. les thyroïdes contiennent 31 à 38 % d'iode.

2- Les rats qui ont reçu l'iode I31 le jour même de la dernière ingestion de Thiouracil ont fixé 10 à 14 % de R.I.

3- 2 rats ayant reçu l'iode I31 7 jours après l'arrêt du Thiouracil, ont fixé 13 à 19 % du R.I.

4- Des rats ayant reçu l'iode I31 14 jours après l'arrêt du Thiouracil ont fixé 24 à 35 % du R.I.

Ceci montre que l'ingestion de 3,4 à 4,2 mg par jour de Thiouracil abaisse la concentration de l'iode I31 dans la thyroïde du rat. Cet effet ne dure pas longtemps après l'arrêt d'administration du Thiouracil (retour à la normale en 2 semaines).

KESTON, GOLDSMITH, GORDON, CHARIPPER (114)

"On a administré du R.I. à des rats - jeunes et adultes - normaux et ayant ingéré de la Thiourée.

L'analyse des thyroïdes des rats traités par le Thiouracil 48 heures après l'injection de R.I. n'a montré aucune fixation appréciable de R.I. alors que les thyroïdes des rats normaux en contenaient des quantités appréciables".
(Retour à la normale non spécifié ici).

RAWSON, TANNHEIMER, PEACOCK (115)

et LARSON, KEATING, PEACOCK, RAWSON (116)

utilisant le R.I. ont montré que l'administration per os de Thiouracil à des rats et des poussins pendant plusieurs jours a provoqué un abaissement marqué de la fixation d'iode par la thyroïde.

Le retour à la normale s'est produit en 24 à 48 h.

RAWSON, MC GINTY, FLUHARTY, WILSON, RIDDEL, YEE (117)

utilisant une seule injection d'ATS chez des poussins et des rats ont montré que le "block" à la fixation d'iode dure seulement 12 à 24 h.

RAWSON, MC GINTY, PEACOCK, MERRILL, WILSON, LOCKHART (118)

"Administration d'ATS divers dans l'alimentation ou dans l'eau de boisson. Puis injection d'iode I31 et sacrifice des animaux 4 h après.

1- Rats

Nbre	ATS % dans ali- mentation	Nbre de jours de traitement	R.I de compa- raison du % de fix.
16	Contrôle		100
16	TU 2 %	15	2,2
18	TC 68 2 %	15	8,1
17	TC 105 2 %	15	0,7
16	Aminothiazole 2 %	15	29,7

2- Poussins

Nbre	ATS % dans alimentation	Nb de jours de traitement	R.I de compa- raison du % de fix.
9	Contrôle		100
17	TU 0,2 %	12	18,8
10	PTU 0,1 %	12	14
10	BTU 0,1 %	12	7,3
20	Aminothiazole 0,5 %	12	181,6
20	TC 105 0,1 %	12	122,2
10	TC 68 0,1 %	14	146,4

TC 68 : 5 Aminothiadiaazole 2 thiol
 TC 105 : 3 Phenylaminomethyl-thiadiazolidine 2 thione
 PTU : Propylthiouracil
 BTU : Benzylthiouracil

Conclusion

. Chez le rat, les ATS ont tous produit un "block" à la fixation de l'iode.

. Chez le poussin, par contre, l'Aminothiazole, le TC 68 et le TC 105 ont produit une plus grande activité de la thyroïde envers l'iode.

Le "block" quand il s'est produit, a duré de 12 à 24 heures ; puis il y a eu tendance au retour à la normale."

Le résultat de tous ces travaux sur l'animal à corps thyroïde normal, est semblable aux résultats de nos expérimentations chez l'homme avec des doses moyennes d'ATS.

- 1- Abaissement de la fixation de l'iode.
- 2- Retour progressif à la normale.

Mais il faut citer maintenant un travail dont les résultats sont différents et se rapprochent de ceux que nous avons obtenus en employant des doses fortes d'ATS : c'est ce que ces auteurs appellent le "rebound phenomenon", c'est à dire hyperfixation du R.I. par la thyroïde après un abaissement dû à l'ingestion d'ATS.

D'ANGELO, STEVENS, PASCHKIS, CANTAROW, SUNDERMAN,
FRIEDLER (119)

"Travail sur des cobayes recevant du Propylthiouracil (0,1 %) dans leur ration.

On a remarqué une diminution rapide et marquée de la fixation de R.I. par la thyroïde et cette diminution a duré pendant tout le temps du traitement qui a été ininterrompu pendant 200 jours.

Un "rebound" marqué de l'avidité de la thyroïde envers l'iode I31 s'est produit dans deux cas après l'arrêt du Propylthiouracil (donné dans un cas pendant 60 jours, dans l'autre pendant 160 jours), ce "rebound" a été évident dès la 24ème heure après l'arrêt de l'administration du produit, 2 à 4 jours après l'arrêt du Propylthiouracil, cette fixation s'est avérée deux fois supérieure à la fixation normale. 5 jours après l'arrêt, elle a été de 600 % après le traitement

de 60 jours et de 1400 % après le traitement de 160 j.

Le pic s'est placé au 15ème jour de l'arrêt du Propylthiouracil dans les deux cas.

Cet "effet-rebound" a duré de 18 à 40 jours."

b- Administration d'ATS chez l'homme : action sur la courbe de fixation du R.I.

BLACKBURN, KEATING, HAINES (120)

"Etude de la fixation d'iode I31 après prescription de Thiocyanate chez des sujets hyperthyroïdiens (dose et durée non spécifiées).

Lorsque le niveau du Thiocyanate dans le sang est tombé, l'avidité initiale (basse) envers l'iode I31 a été remplacée par une avidité très forte. Cette hyperavidité a persisté pendant de nombreuses semaines : dans les 4 cas le plus longuement suivis, la fixation s'est complètement normalisée ou a commencé à le faire 2 mois 1/2 à 6 mois après l'arrêt du traitement par le Thiocyanate.

Dans deux cas, une hyperactivité existait encore respectivement un mois 1/2 et 2 mois 1/2 après l'arrêt du traitement" (comparable au "rebound phenomenon" d'ANGELO ?).

SHULTZ, WYMAN, JACOBSSON (121)

"Des études ont été faites sur 9 sujets hyperthyroïdiens dont aucun n'avait reçu de traitement préalable.

Chaque sujet a reçu 300 mg par jour de Propylthiouracil pendant 14 à 60 jours.

Courbes faites :

- pendant l'ingestion du produit ;
- de 2 à 9 jours après l'arrêt du produit.

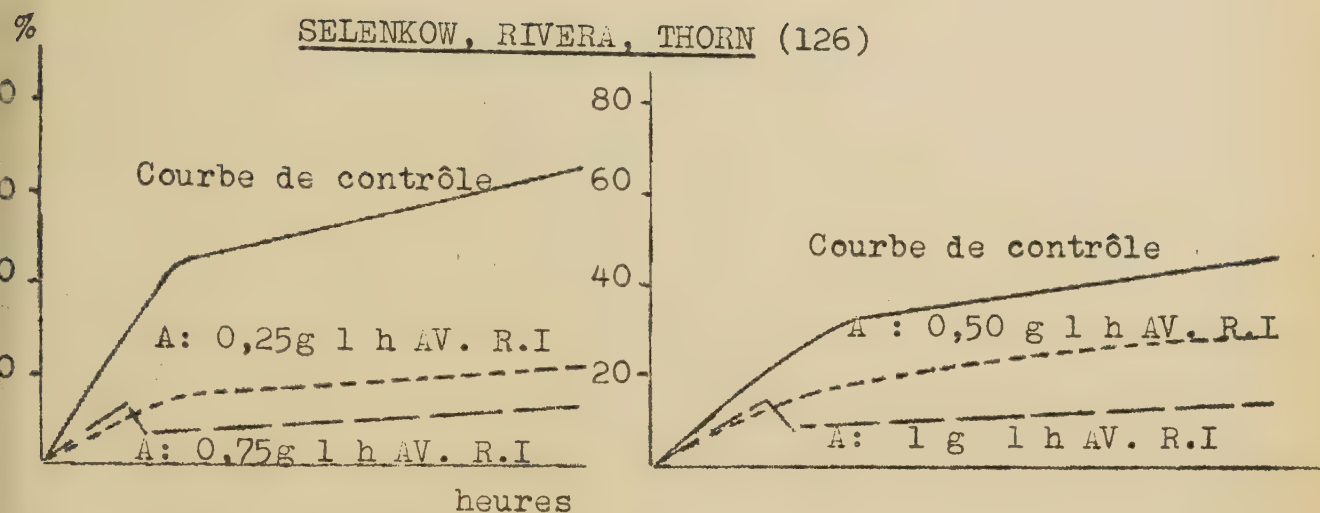
Résultats

- 1- Courbes initiales : fixation maxima de 60 à 94 %
(moyenne : 74 %).
- 2- Pendant le traitement : fixation maxima de 18 à 66 %
(moyenne : 38 %).
- 3- Après arrêt du traitement : fixation maxima de 50 à 88%
(environ du 6ème j.) (moyenne : 74 %)

DE GENNES (122)

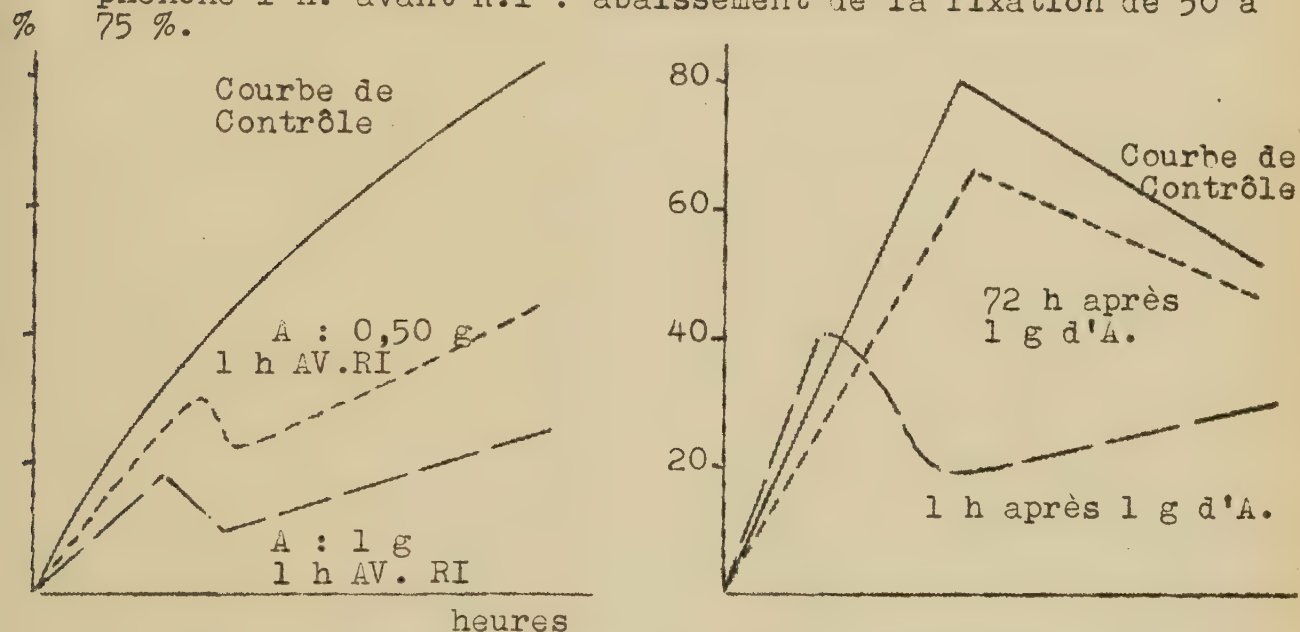
"L'emploi thérapeutique des ATS dans la maladie de Basedow se traduit par un aplatissement de la courbe de fixation d'iode I¹³¹".

SELENKOW, RIVERA, THORN (126)



1) 6 sujets euthyroïdiens ont reçu 0,25 à 1 g d'Amphenone 1 h avant R.I. : abaissement de la fixation de 50 à 75 %.

2) 11 sujets hyperthyroïdiens ont reçu 0,50 à 1 g d'Amphenone 1 h. avant R.I. : abaissement de la fixation de 50 à 75 %.



3) Suppression complète de la fixation de l'iode I31 par 4 à 8 g d'Amphenone par jour chez des sujets hyperthyroïdiens.

Conclusion : Tous les auteurs sont d'accord pour conclure à une diminution de la fixation du R.I par des doses moyennes d'ATS, que ce soit chez l'animal, chez l'homme euthyroïdien ou chez le sujet basedowien.

DEUXIEME PARTIE

Il nous a paru intéressant d'essayer de comprendre par quel mécanisme l'administration d'ATS peut créer :

- une élévation de la fixation du R.I. dans certains cas ;
- un abaissement de cette fixation dans d'autres cas.

Pour cela nous avons - dans une expérimentation - administré 3 de ces ATS :

- Benzyl 6 thio 2 uracile (BASDENE) ;
- Ac. 4 méthyl 6 oxypyrimidine 2 $\times$ thio Isobutyrique (ISOTIRAN) ;
- 1 methyl 2 mercapto Imidazol (BASOLAN);

à des doses et des durées variables, et nous avons analysé leur action au niveau de la courbe de fixation de l'iode I31.

I- BASDENE ET THYROÏDE NORMALE

Quel sera le comportement d'une thyroïde normale - c'est à dire répondant à l'incitation d'une hypophyse sécrétant normalement la TSH par une sécrétion elle-même harmonieuse d'hormone thyroïdienne - lorsqu'elle est placée dans des circonstances expérimentales particulières ?

Autrement dit, quelle sera la réponse d'un tissu thyroïdien normal à l'administration d'un ATS donné ?

Méthode

L'ATS (Benzyl 6 thio 2 uracile) a été administré à des doses différentes (de 50 à 800 mg par jour) et à des durées variables (de 5 à 10 jours).

L'IODE I31 a été donné à des doses de 100 à 125 mc

LES SUJETS auxquels nous avons administré le produit étaient des sujets des deux sexes, d'âge variable (18 à 67 ans) qui étaient hospitalisés dans le service pour une affection autre que thyroïdienne.

Leur choix a été difficile car plusieurs conditions étaient nécessaires :

1- Leur thyroïde devait être fonctionnellement normale (vérification par une courbe de fixation d'iode I31 initiale).

2- Ils ne devaient avoir reçu depuis un certain temps aucun produit susceptible de saturer leur thyroïde (d'où interrogatoire sur les médicaments qu'ils avaient reçus antérieurement, sur leur alimentation... leur dentifrice même).

3- Ils devaient enfin être hospitalisés pendant une période minimum, période couvrant :

- l'établissement de la courbe de fixation initiale ;
- la durée d'administration de l'ATS ;
- l'établissement de la 2ème courbe de fixation.

La Technique

1- Etablissement de la courbe de fixation initiale ;
points : à la 6ème heure ;
à la 24ème heure ;
à la 48ème heure ;

il nous a en effet semblé inutile de pratiquer le point de la 2ème heure puisqu'il s'agissait de sujets euthyroïdiens.

2- Administration de l'ATS par prises fractionnées
(8 heures, 12 h, 16 h, et 20 h.)

3- Le dernier jour de l'administration du produit mesure du "fond thyroïdien résiduel", fond qui devra être soustrait lors de l'établissement de la 2ème courbe.

4- Etablissement de la 2ème courbe de fixation commencée le lendemain de l'arrêt de l'ATS avec les points :

- à la 6ème heure ;
- à la 24ème heure ;
- à la 48ème heure .

La 2ème dose d'iode I31 est ainsi donnée 12 h après l'ingestion du dernier comprimé d'ATS.

5- Comparaison entre la courbe initiale (avant ATS) et la 2ème courbe (après ATS).

6- Enfin, lorsqu'il nous a été possible de le faire, établissement d'une 3ème courbe au 8ème jour après l'arrêt du produit.

Doses faibles et moyennes

Nous avons débuté avec une dose de Benzylthiouracil arbitrairement fixée à 200 mg par jour (soit 4 prises de 50 mg) pendant 5 jours ; puis nous avons varié la posologie et la durée de prescription du produit de façon à obtenir un spectre d'action assez large.

Doses fortes

800 mg par jour pendant 5 jours, sous surveillance du sang (numération et formule globulaires).

Notre travail a porté sur 20 sujets, mais nous avons obtenu seulement 16 résultats :

- 1 sujet (asystolique) ayant fait une syncope dans la nuit qui a précédé l'établissement de la 2ème courbe de fixation ;

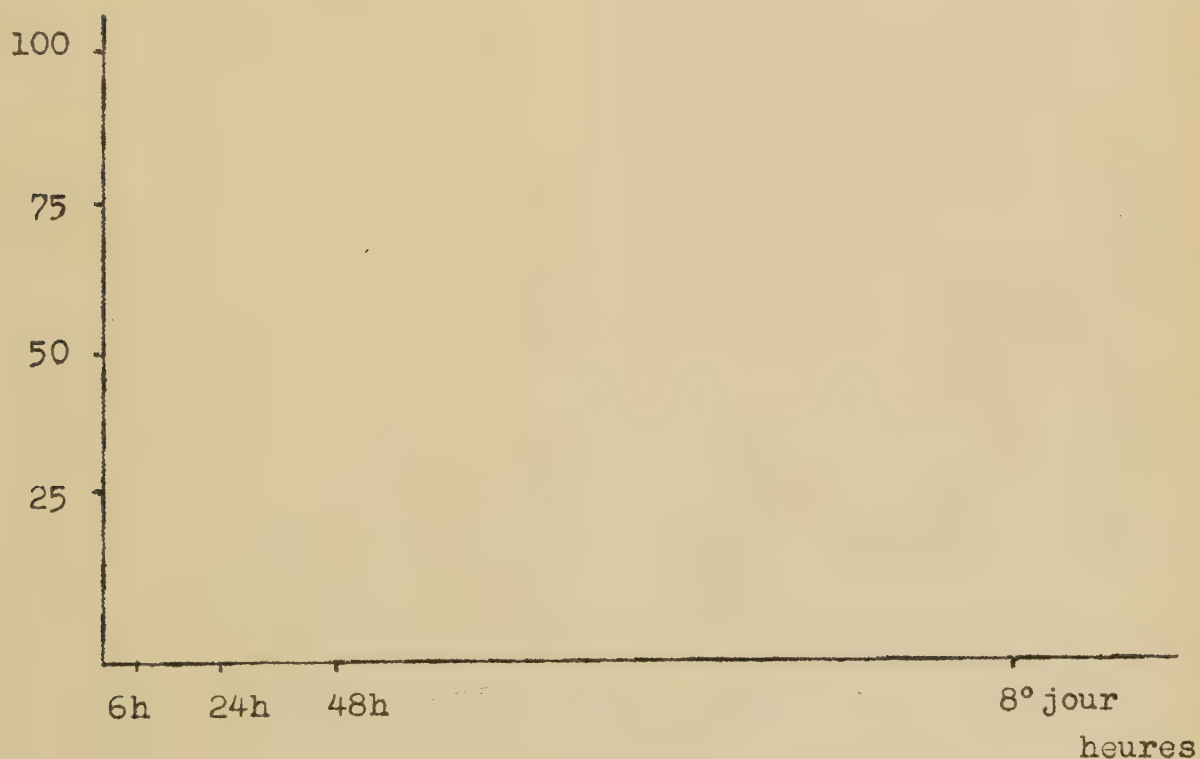
- 3 sujets ayant quitté le service avant la fin de notre travail.

Les Résultats

Utilisation d'un papier millimétré.

Nous avons porté en abscisse les heures où les mesures ont été effectuées ; en ordonnée le taux de R.I. trouvé au niveau de la thyroïde.

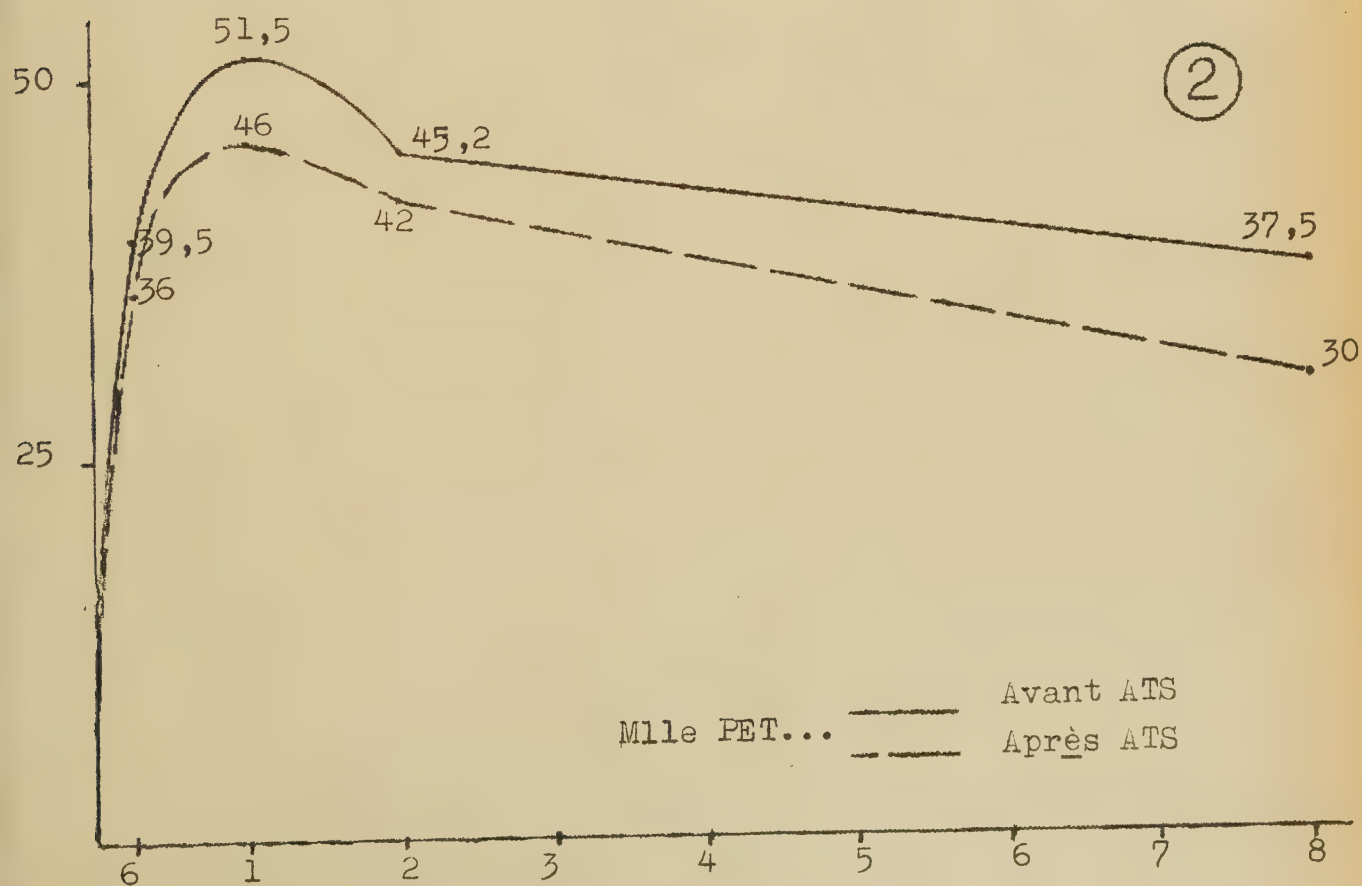
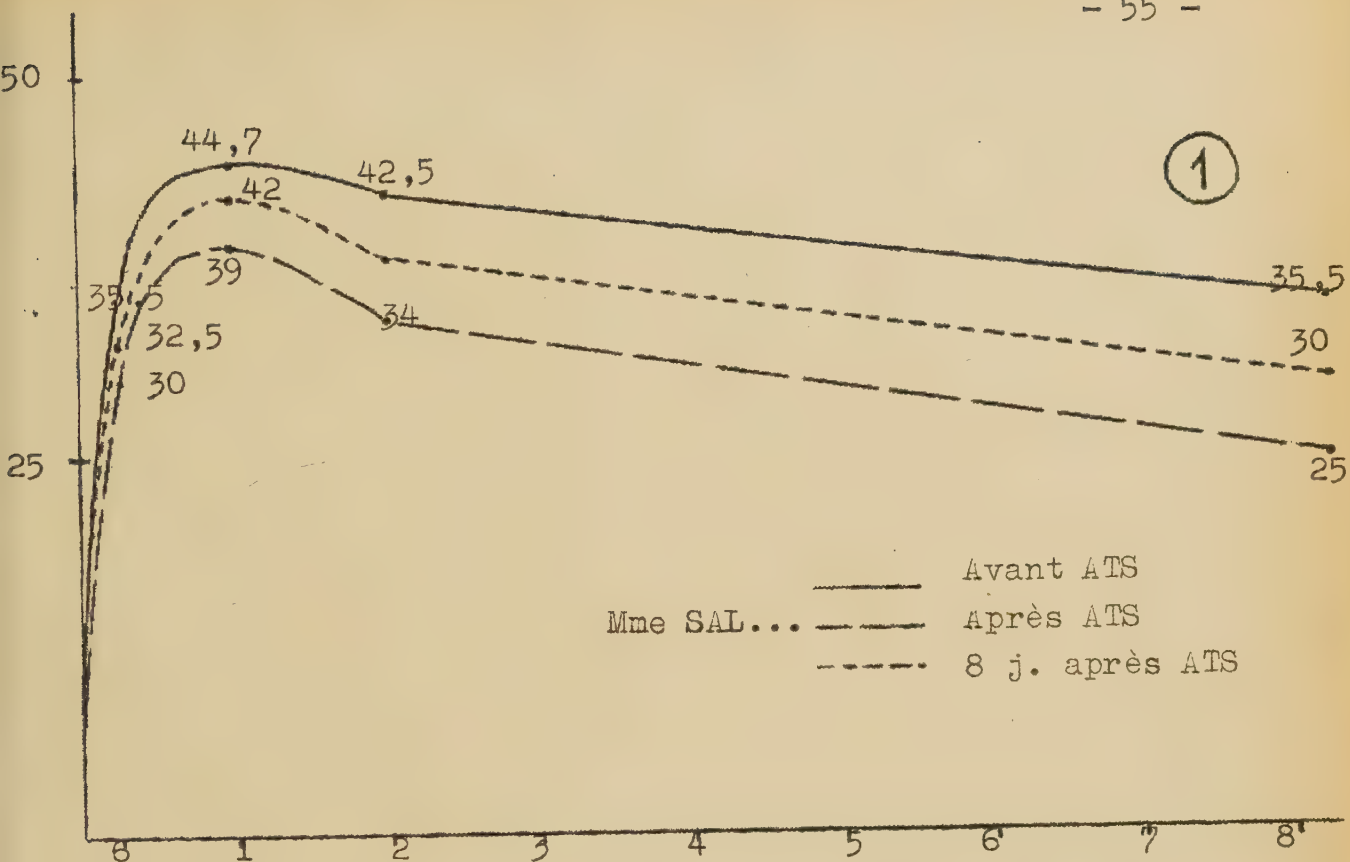
R.I. %

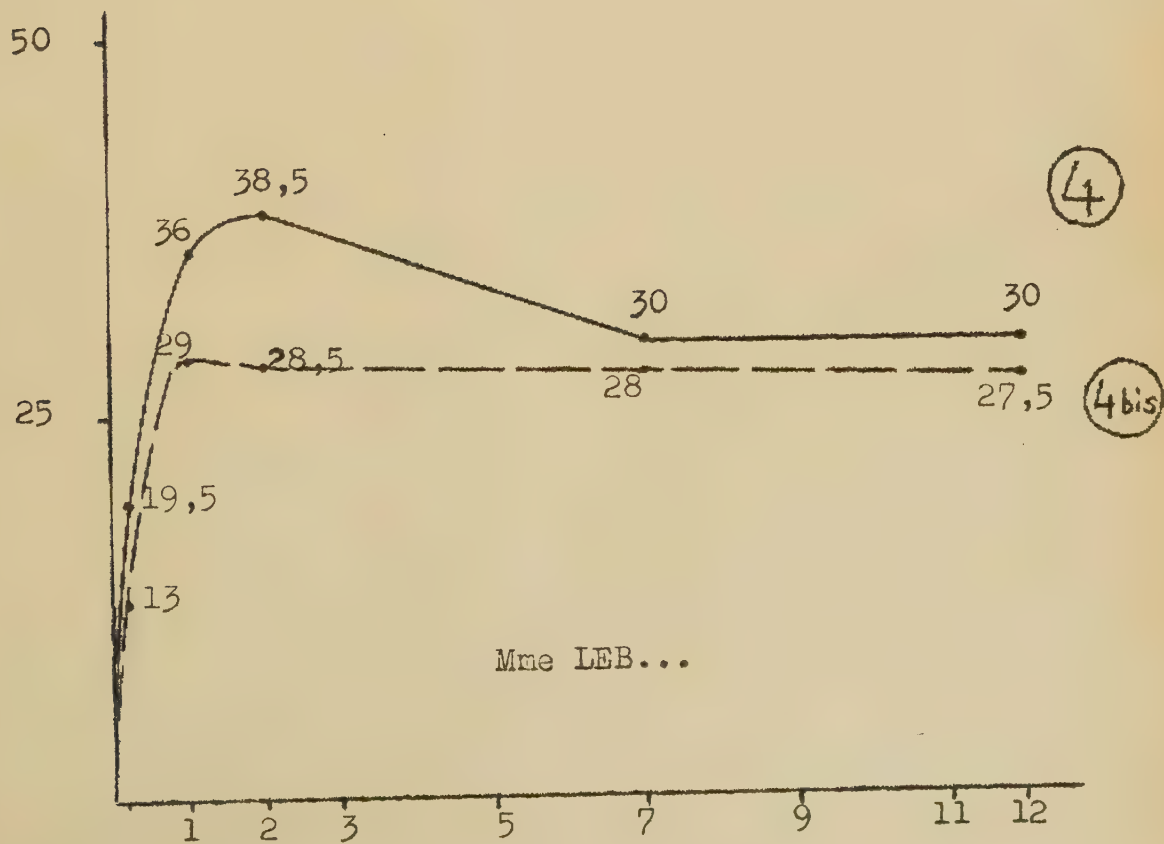
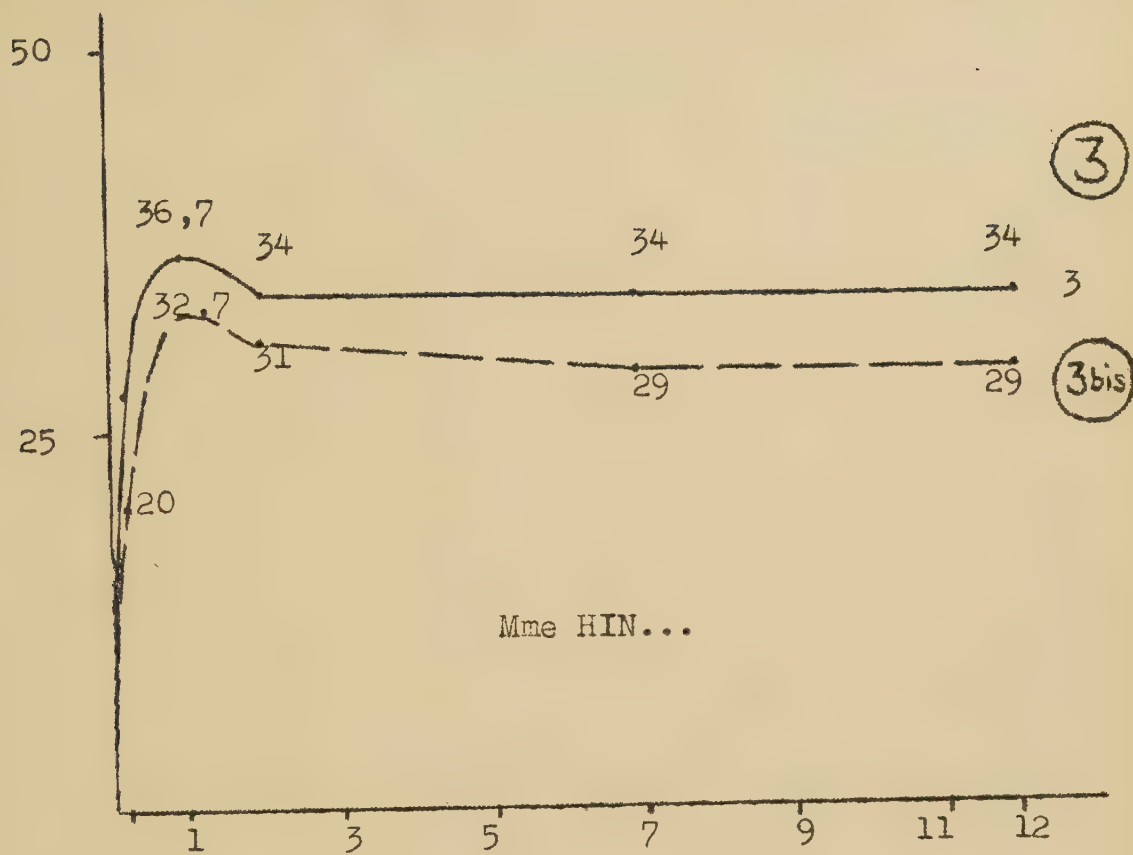


Premier Chapitre

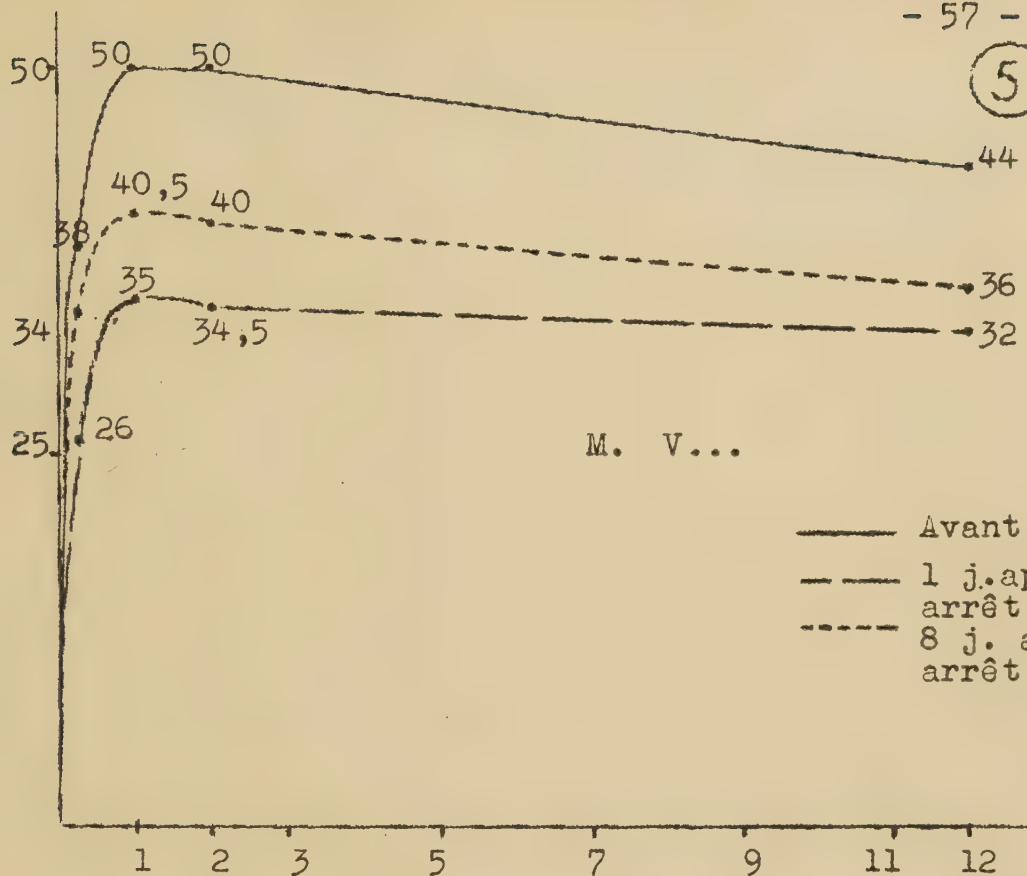
I- Utilisation du BASDENE chez des sujets euthyroïdiens

15 observations

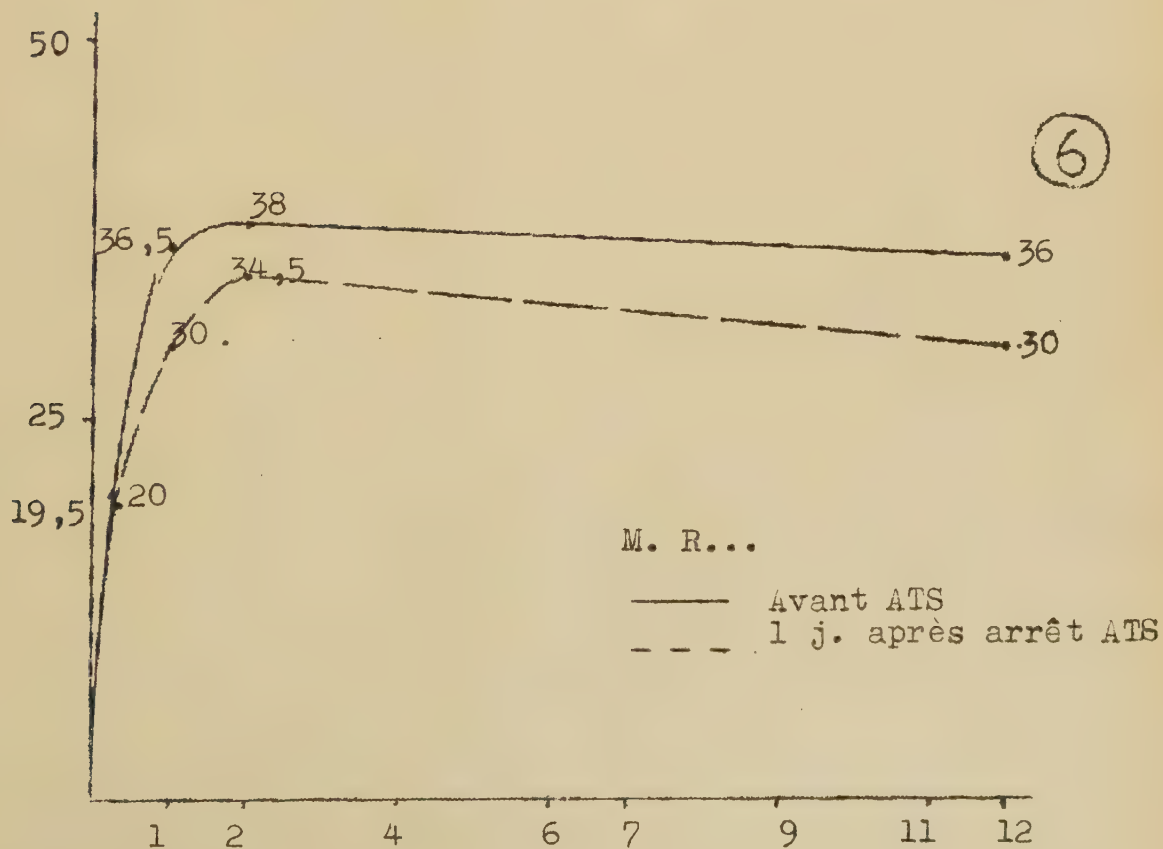




(5)



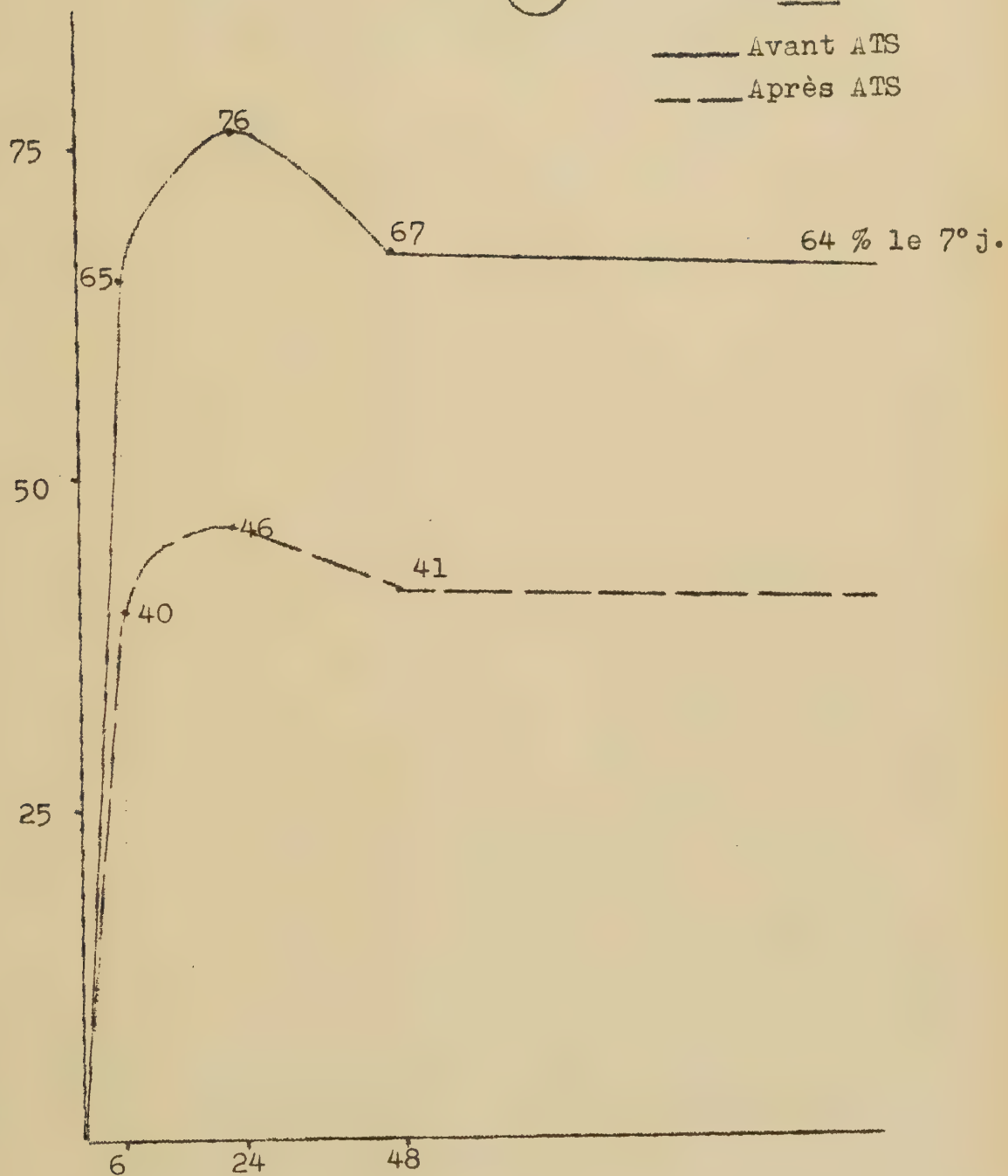
(6)



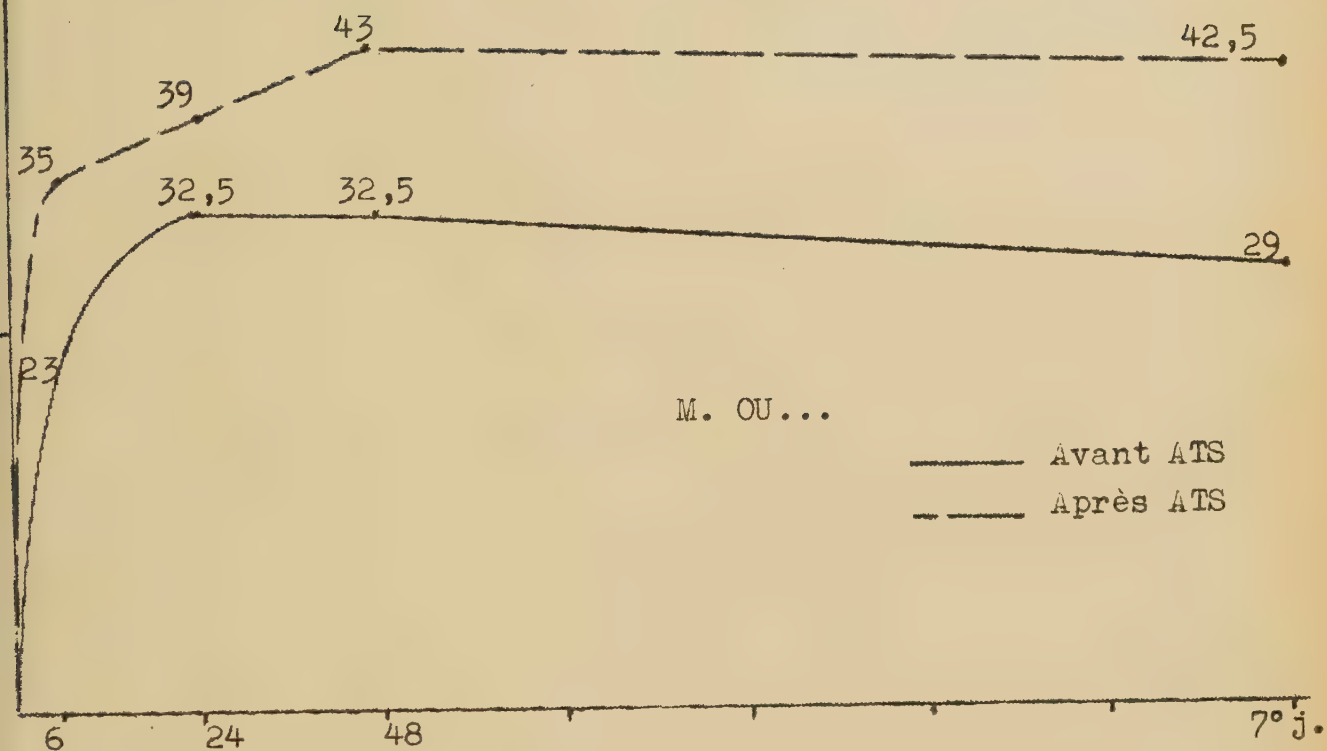
⑦

Mlle VA...

— Avant ATS
- - - Après ATS

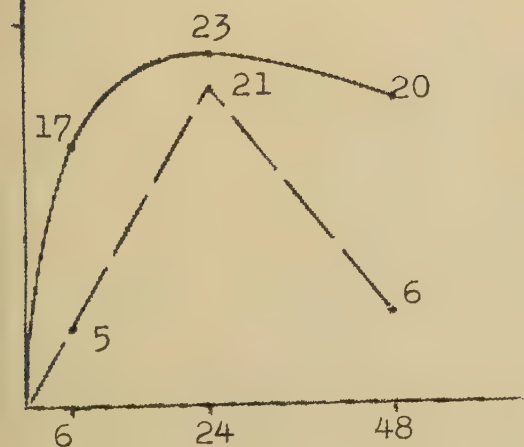


8



Mme PIC...

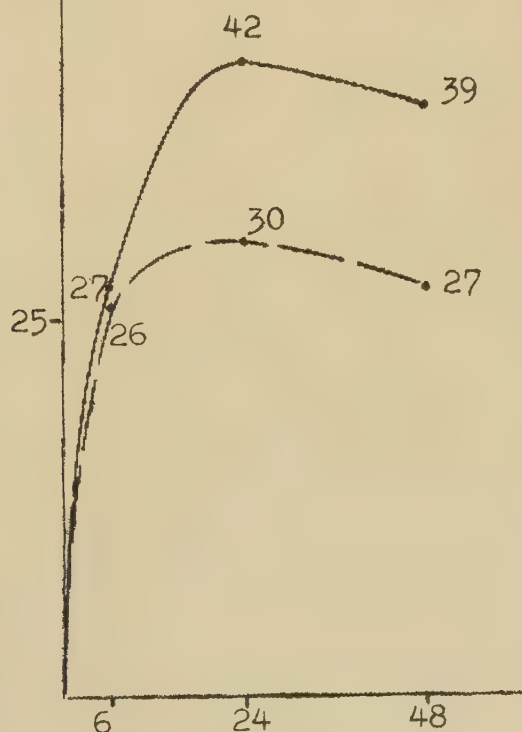
9



50

Mlle CAR...

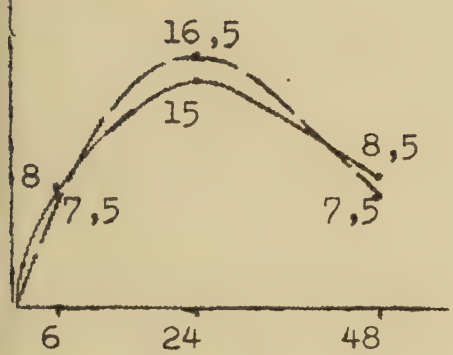
10



(11)

M. MO...

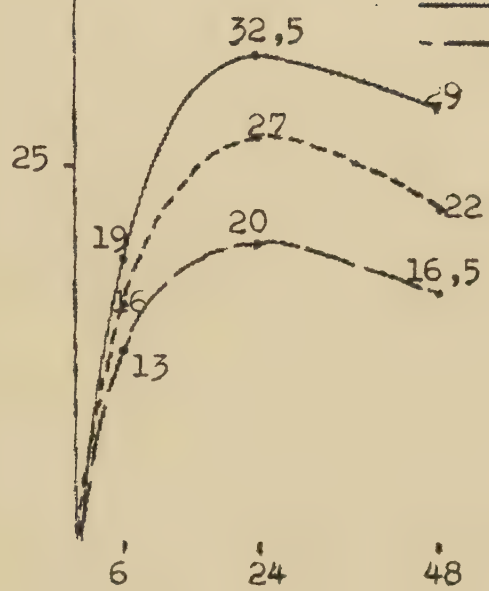
— Avant ATS
- - - Après ATS



(12)

M. DEM...

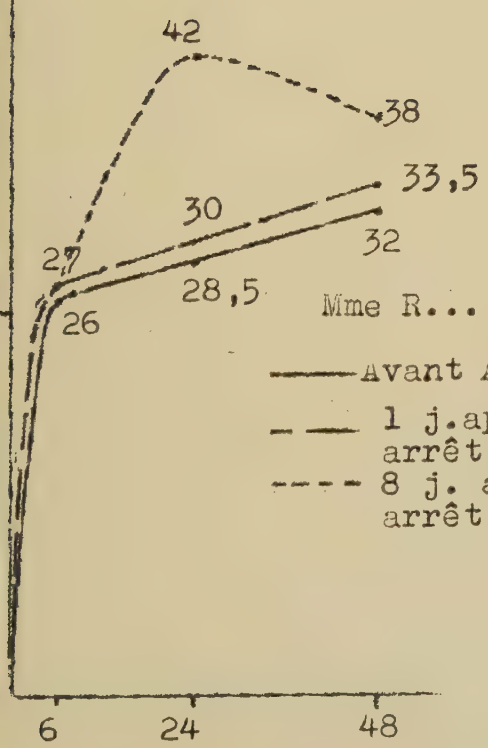
— Avant ATS
- - - Après ATS



(13)

Mme R...

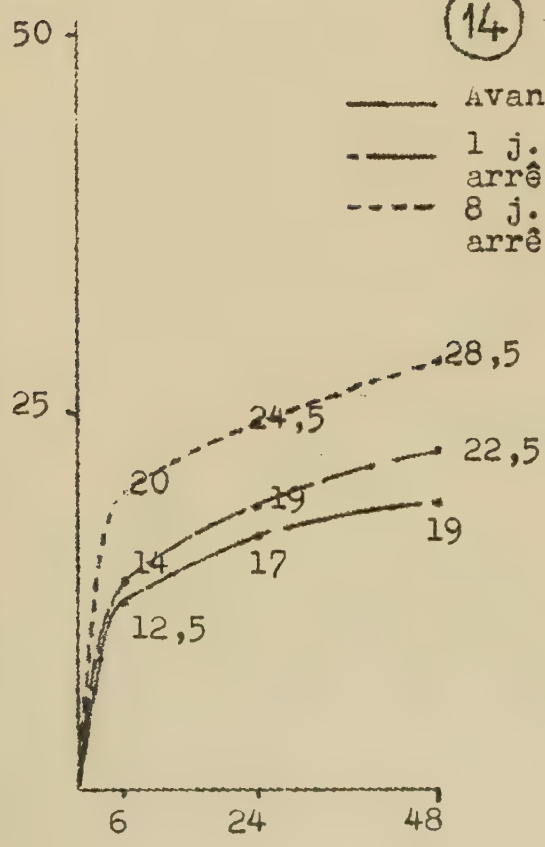
— Avant ATS
- - - 1 j. après arrêt ATS
- - - 8 j. après arrêt ATS



(14)

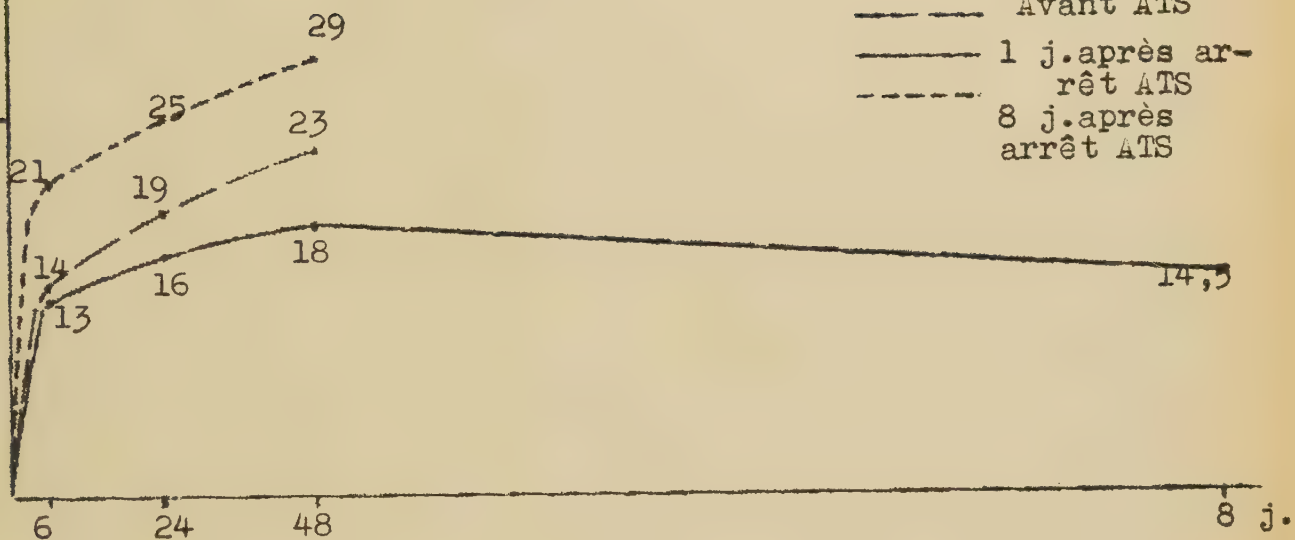
Mme M...

— Avant ATS
- - - 1 j. après arrêt ATS
- - - 8 j. après arrêt ATS



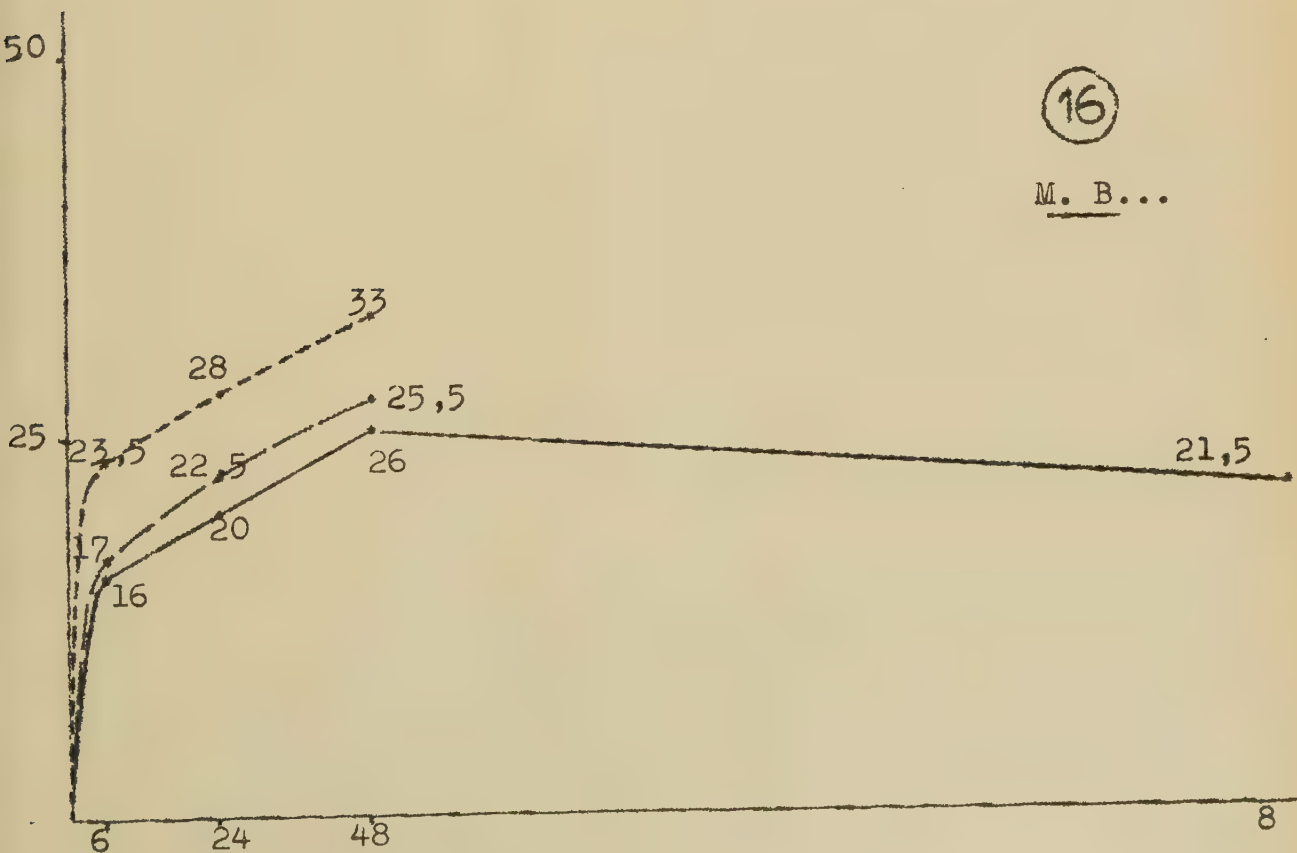
(15)

M. P...



(16)

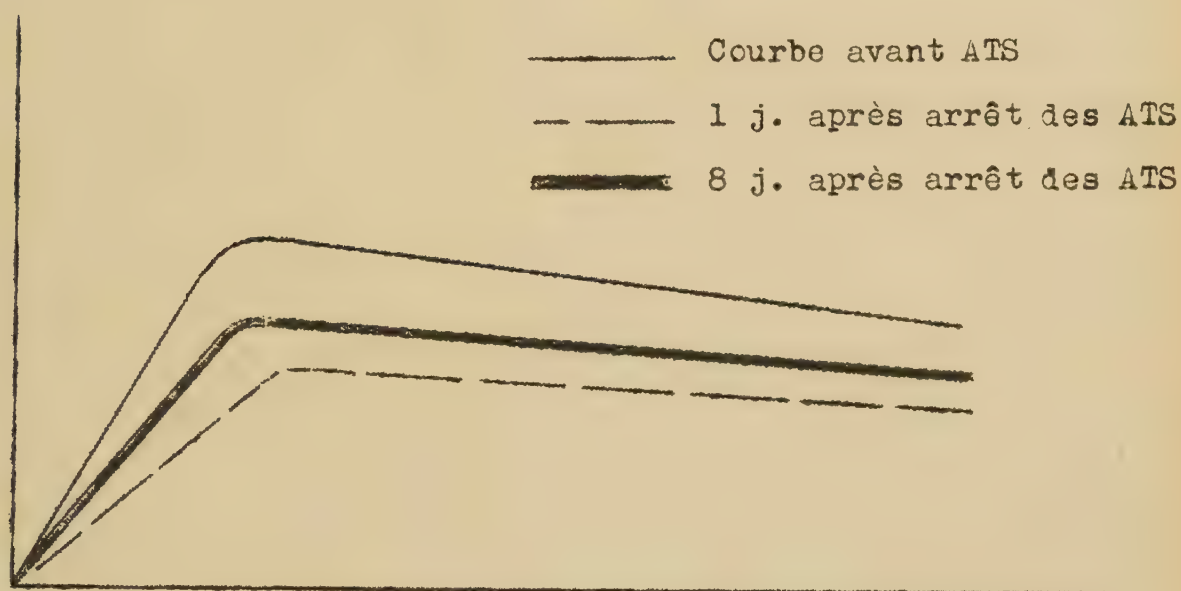
M. B...



Conclusion

Nous avons obtenu deux types de courbe, selon la dose d'ATS employée.

a- Type I avec des doses moyennes de Benzylthiouracil

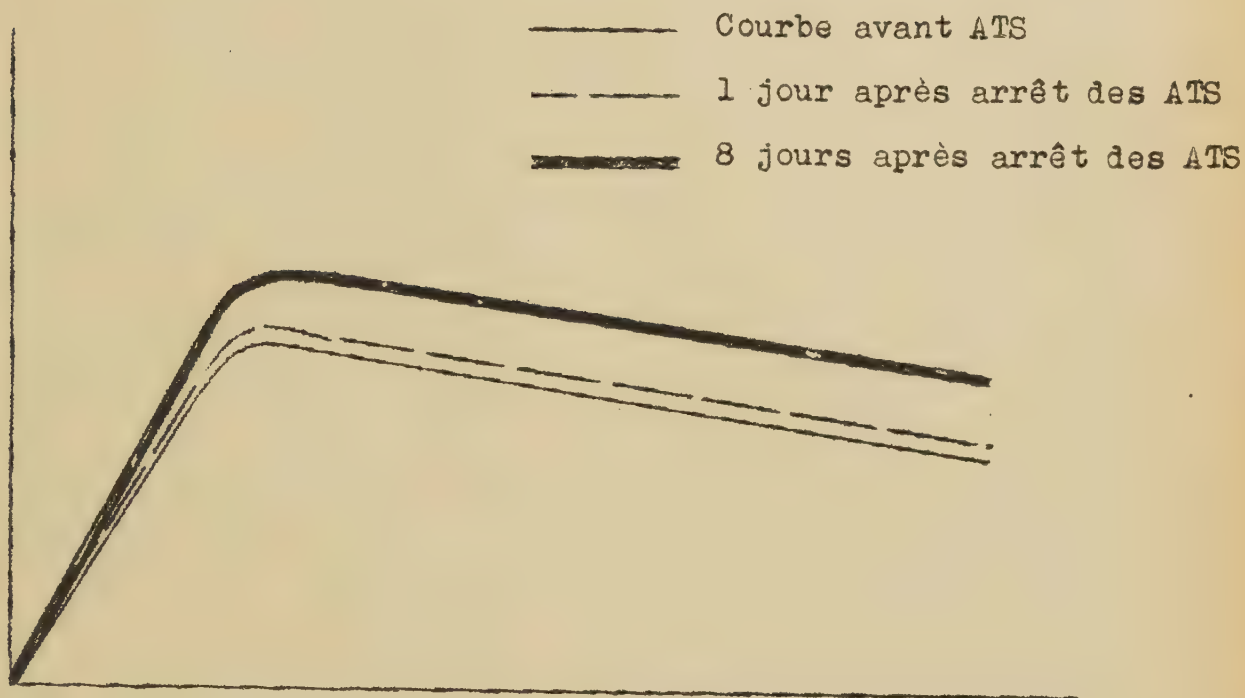


où :

- dès l'arrêt de l'administration du produit, la fixation est nettement abaissée ;
- 8 jours après l'arrêt de l'administration, elle tend à revenir à la normale.

Le profil de cette courbe semble parfaitement logique : il y a en effet ici abaissement de la fixation et tendance au retour à la normale lorsque le produit administré est excrété hors de l'organisme, c'est à dire lorsque son taux de concentration sanguine chute.

b- Type II avec des doses fortes de benzylthiouracil.



où :

- dès l'arrêt de l'administration du produit, la fixation est légèrement augmentée ;
- 8 jours après l'arrêt de l'administration, elle est nettement augmentée.

Nous voyons qu'il existe une très grande différence entre le profil de ces deux types de courbe, nous allons essayer d'en étudier la cause plus loin.

II- BASOLAN et courbe de fixation : nous avons utilisé ce produit chez 9 sujets.

...

4 hyperthyroïdies sous traitement

Mme L... maladie de Basedow.

1ère courbe : hyperfixation le 3-1-57 (58 % à la 6ème heure) puis chute. Traitement : I 131, 4 mc 65 effectives.

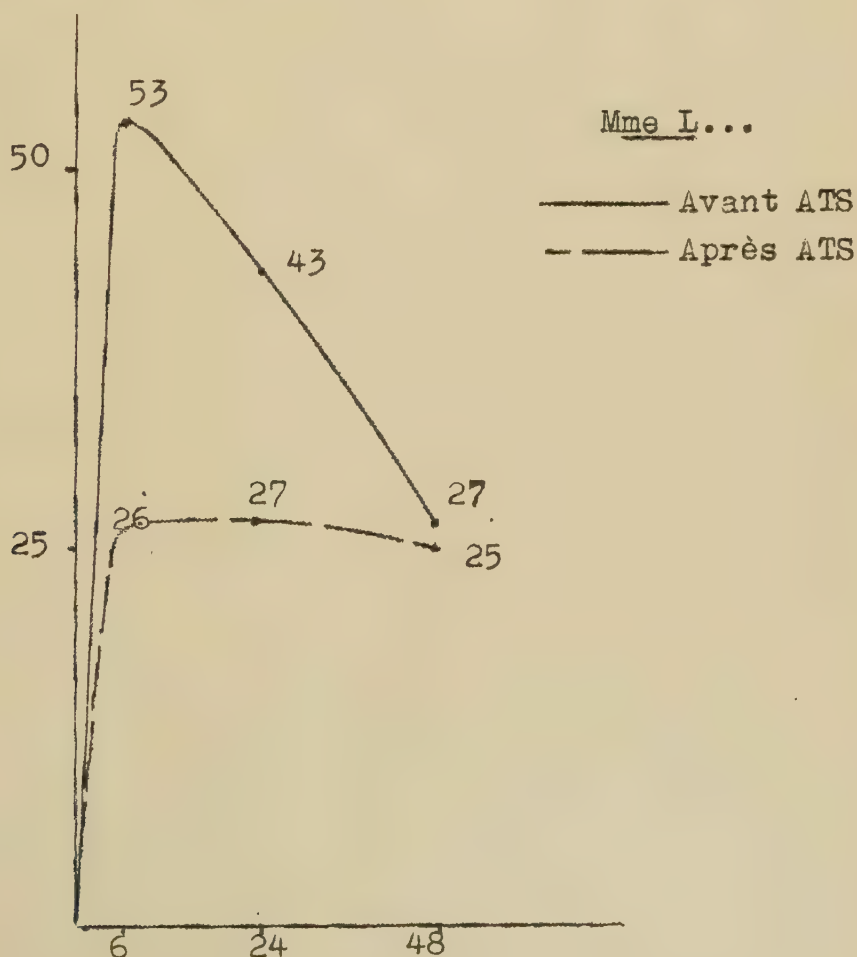
2ème courbe : le 18-3-1957. Fixation normale. Traitement 0.

3ème courbe : le 29-5-1957. Fixation à 50 % avec chute.

Epreuve au BASOLAN (du 1° au 6-6-1957).

4ème courbe : 7-6-57 : normalisation.

10 comprimés pendant 5 jours.

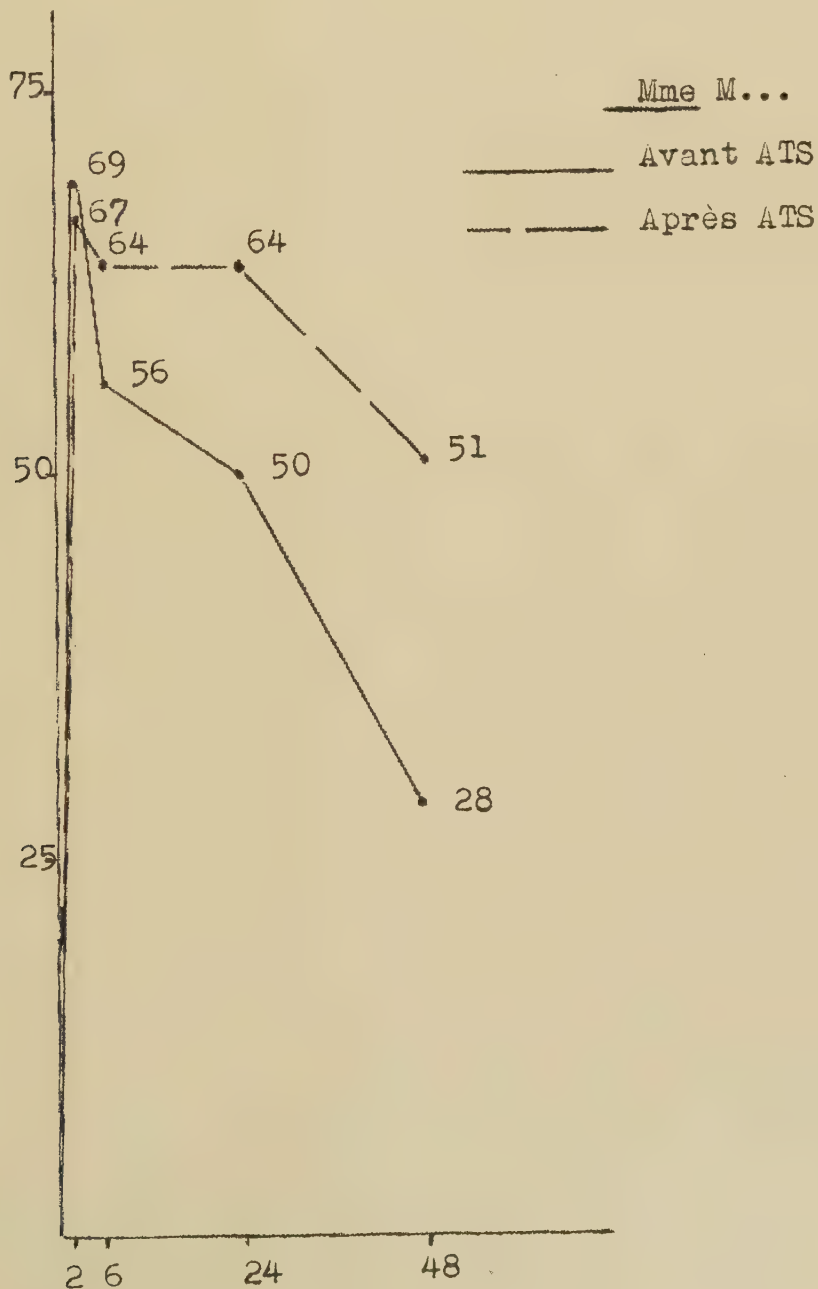


Mme M... : hyperthyroïdie.

1ère courbe (le 8-8-57). Fixation 69 % à la 2ème heure.
Chute très importante.

Epreuve au BASOLAN (10 c. par jour pendant 10 jours).

2ème courbe (le 21-8-57). Fixation à 67 % à la 2ème heure
mais chute beaucoup moins importante.

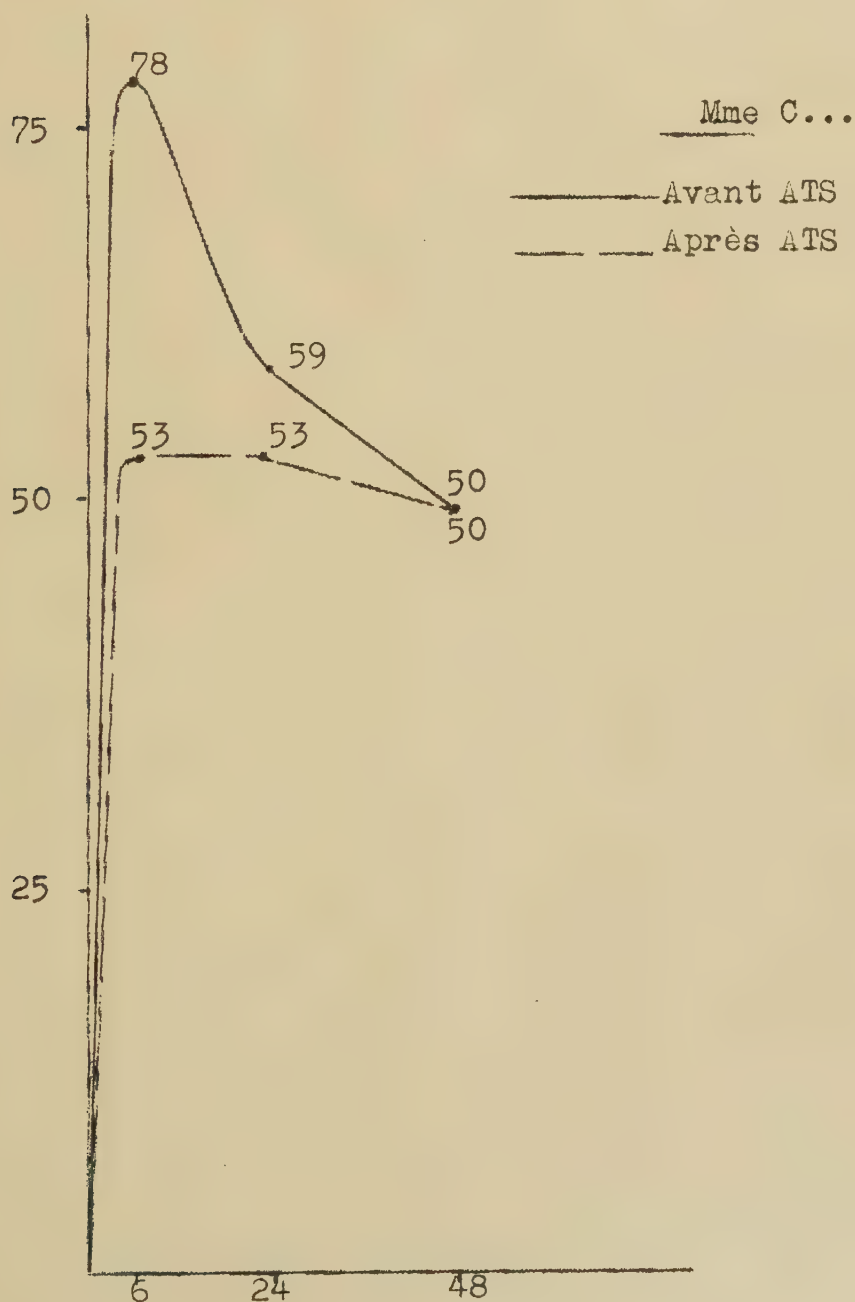


Mme C... : Hyperthyroïdie.

1ère courbe le 16-5-57. Fixation lente (78 % à la 6ème heure)
Chute rapide et importante.

Epreuve au BASOLAN : 12 c. par jour pendant 5 jours.

2ème courbe le 24-5-57. Fixation à 53 % seulement.
Chute beaucoup moins importante.



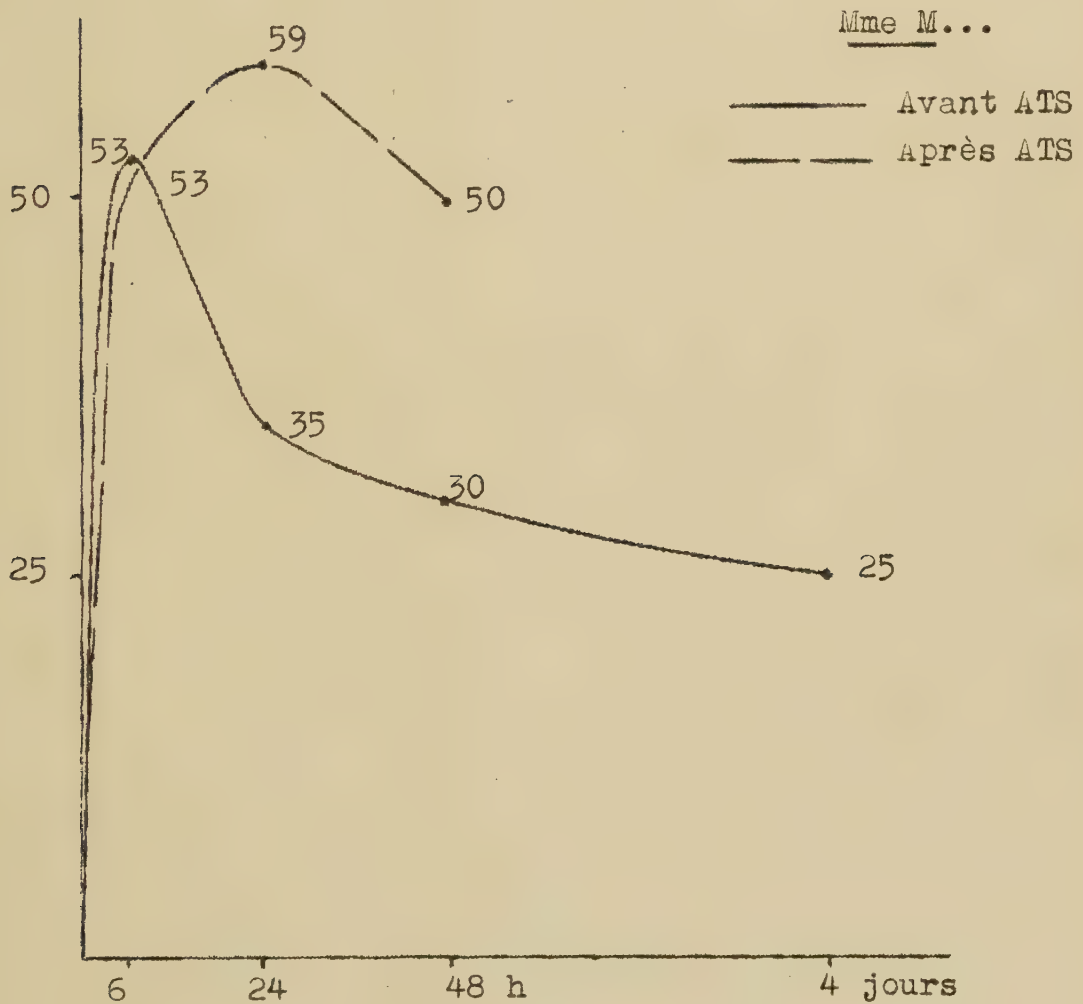
Mme M.... Hyperthyroïdie.

- 1ère courbe : le 13-5-1957. Fixation à 53 %. Chute nette.

Epreuve au BASOLAN (10 c. pendant 5 jours)

- 2ème courbe : le 3-6-1957 (qs)

Décision d'IRa thérapie.



2 hyperthyroïdies avec Lugol antérieurement

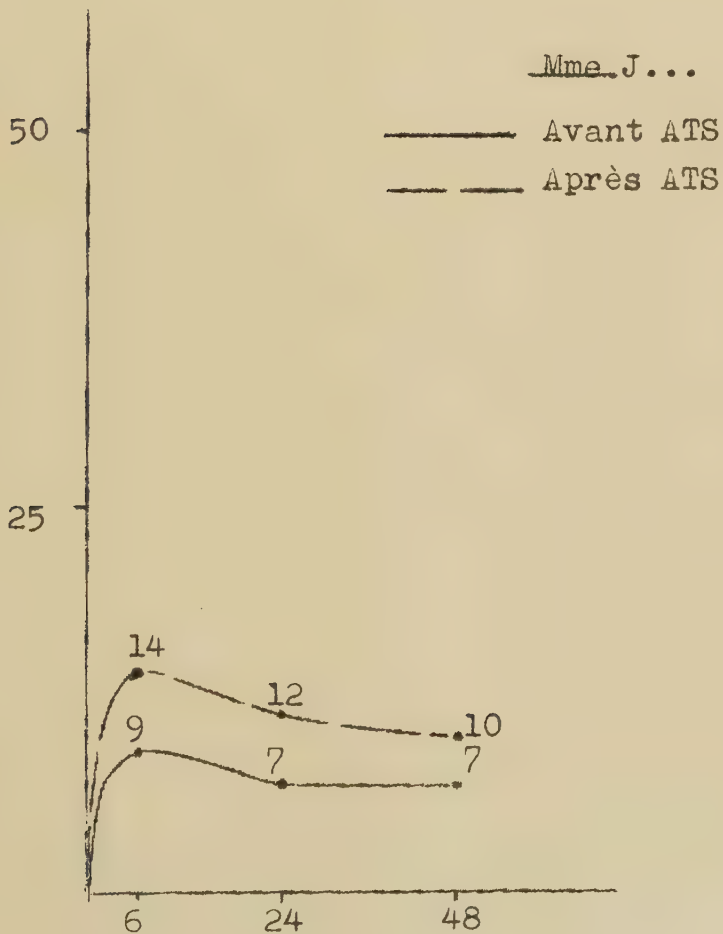
Mme J.... Hyperthyroïdie.

A pris du Lugol avant l'établissement de la 1ère courbe.

1ère courbe (6-5-57)

Epreuve au BASOLAN : 10 c. pendant 5 jours.

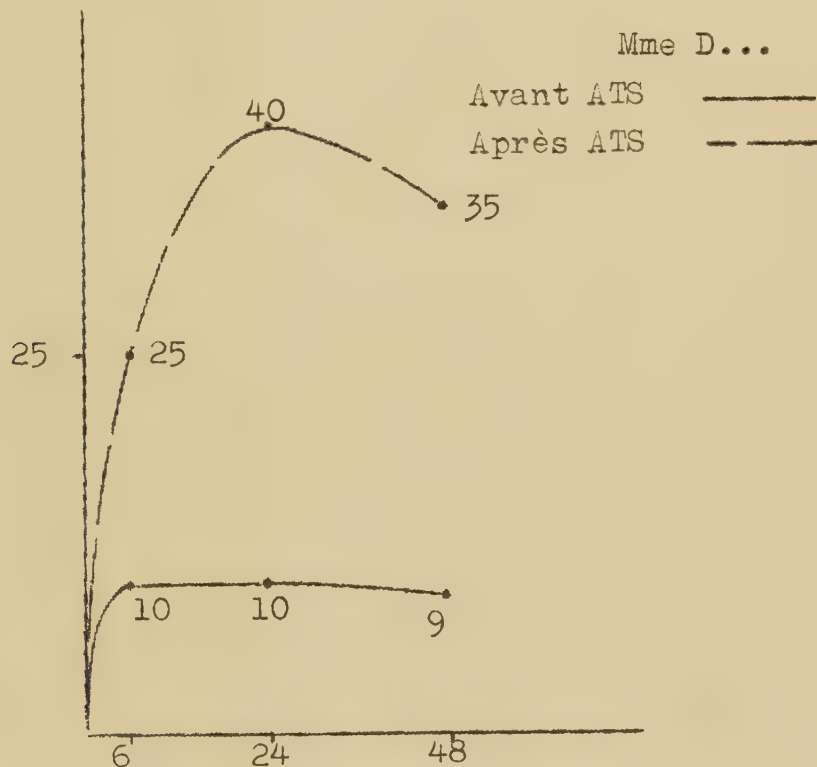
2ème courbe (le 13-5-57) : qs



M. D... Hyperthyroïdie

1ère courbe (le 6-5-1957). Lugol interrompu la veille
(10 gouttes depuis Février 1957).
Fixation basse.

2ème courbe après épreuve au BASOLAN (10 comprimés par jour
du 7 au 12-5-1957 inclus)
Courbe le 13-5-1957 (qs).

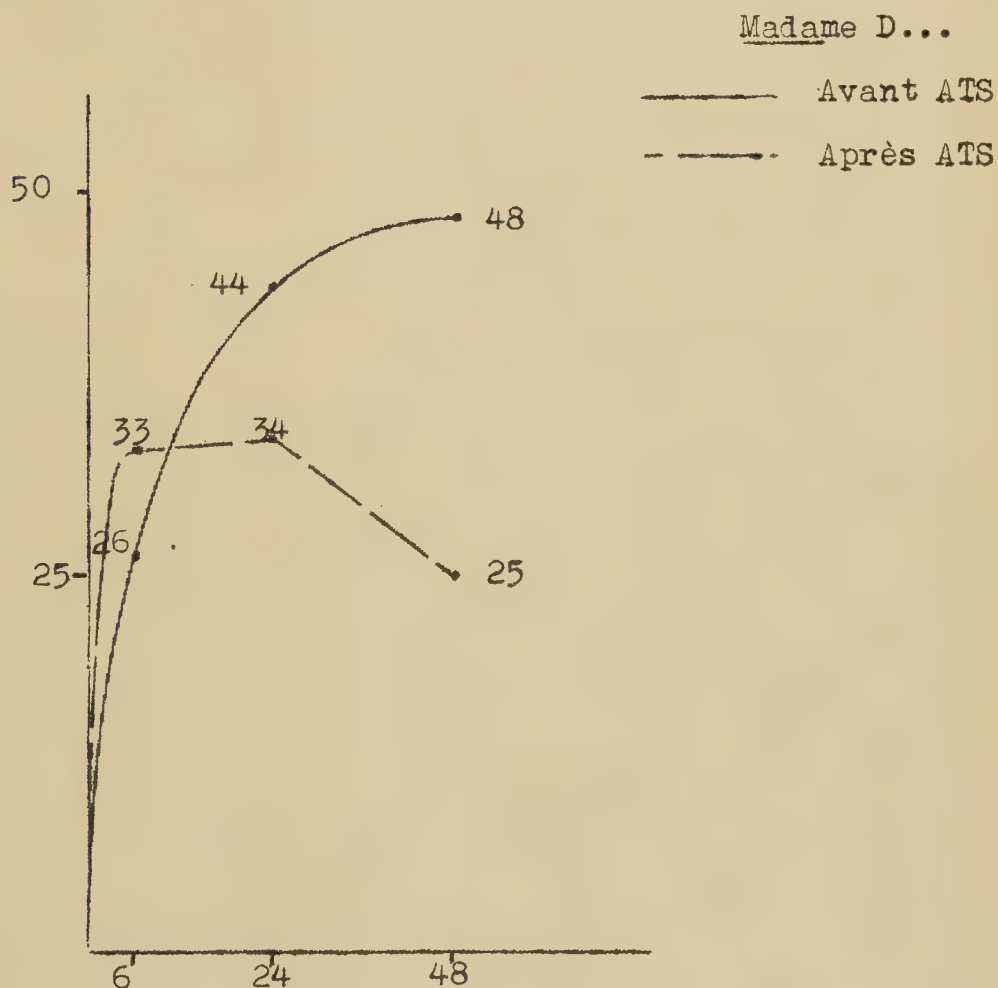


3 cas divers :

Mme D..., Normothyroïdienne.

1ère courbe : 4 jours après interruption de prise de Lugol.

2ème courbe : après épreuve au BASOLAN (qs).

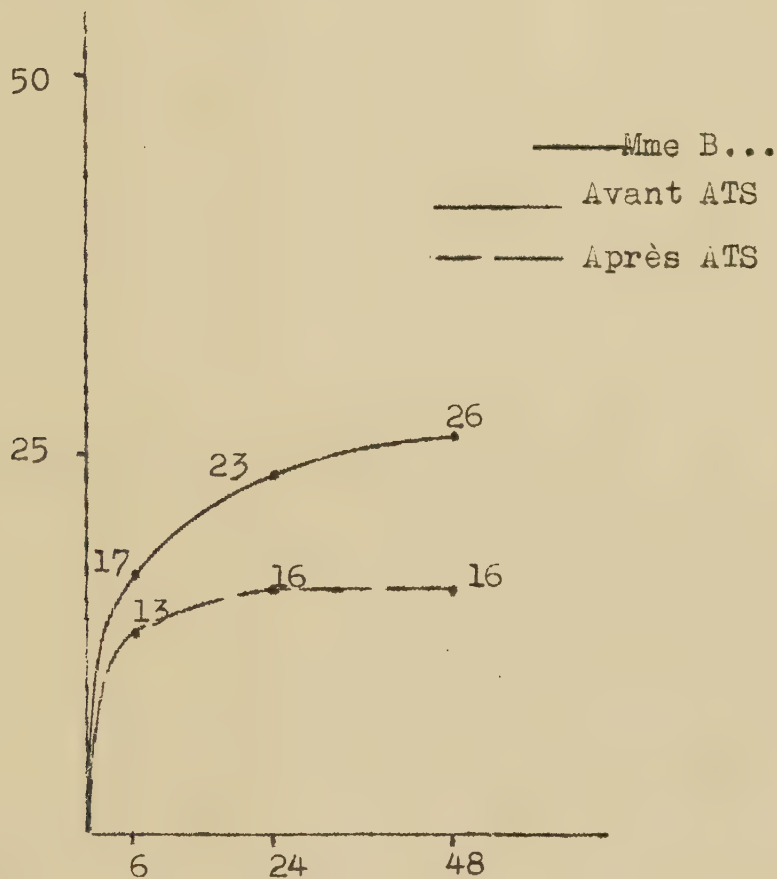


Mme B..., Maigreur Asthénique.

1ère courbe le 23-5-57 (qs)

BASOLAN 6 c. par jour pendant 5 jours (du 4 au 8-6-1957 inclus)

2ème courbe le 11-6-57. Fixation plus basse, en plateau.



Mme D... Cancer thyroïdien avec métastases ganglionnaires, pulmonaires et osseuses.

A subi 25 séances de radiothérapie vertébrale.

Fixation de l'I 131 insuffisante au niveau des métastases.

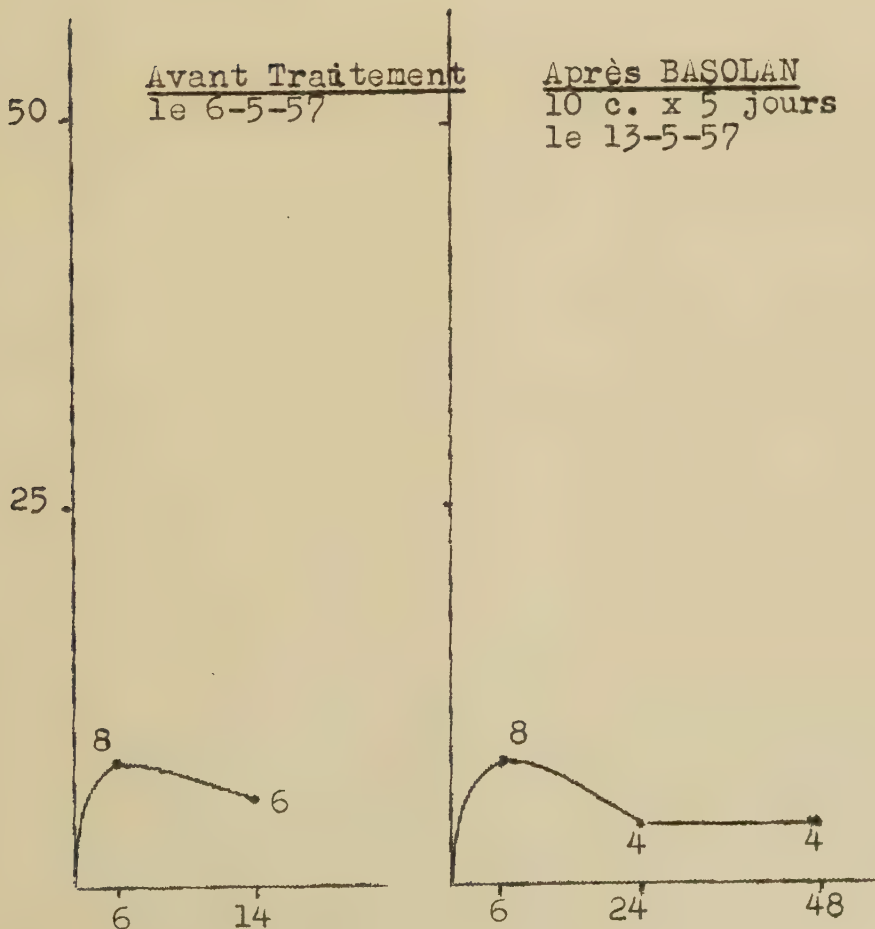
Essai de test aux ATS peut augmenter cette fixation (IRAtérapie envisagée).

Mais saturation par traitement antérieur au Lipiodol I.M.

1ère courbe : fixation basse

2ème courbe : après épreuve au BASOLAN (10 c. pendant 5 j.)

= aucun changement.



Conclusion

1- Chez 4 sujets hyperthyroïdiens qui n'ont eu aucun traitement antérieur, nous avons obtenu :

- 2 cas où la fixation s'est abaissée ;
- 1 cas où elle s'est élevée ;
- 1 cas où elle a été inférieure à la 6ème h., puis relativement haute.

Mais dans tous les cas, s'est produite une action identique sur la chute de la fixation :

DIMINUTION DE L'IMPORTANCE DE LA CHUTE AVEC TENDANCE A LA FIXATION EN PLATEAU.

2- Chez 2 sujets hyperthyroïdiens qui ont eu un traitement immédiatement antérieur par du Lugol et qui ont interrompu la prise de ce produit :

- dans un cas, la veille ;
- dans l'autre cas, quelques jours avant l'établissement de la première courbe

il y a eu entre les courbes 1 et 2 un début de désaturation de la thyroïde, et la courbe 2 s'est montrée plus élevée que la courbe 1.

3- Chez une femme atteinte de "maigreur asthénique" avec première courbe à peu près normale, la deuxième courbe s'est montrée abaissée.

4- Chez une femme euthyroïdienne (ayant pris antérieurement du Lugol parce que diagnostiquée hyperthyroïdienne) et l'ayant cessé 4 jours avant l'établissement de la première courbe, la deuxième courbe s'est montrée abaissée.

5- Chez une femme porteuse de métastases d'un cancer thyroïdien, dont la thyroïde avait été enlevée, mais qui était saturée par des injections antérieures de Lugol, l'administration de méthyl mercapto imidazol à la dose de 10 comprimés pendant 5 jours n'a modifié d'aucune façon la courbe de fixation d'iode I31.

Nous ne pouvons donc en fait tirer de conclusion que des 4 sujets hyperthyroïdiens sans traitement antérieur. C'est ce que nous ferons plus loin, dans notre chapitre de conclusion générale.

Deuxième Chapitre

ISOTIRAN et Hyperthyroïdie

Nous avons utilisé ce produit chez 5 sujets hyperthyroïdiens.

Mme V...

1ère courbe (18-3-57). Fixation à 73 %. Chute rapide.

Tt : ISOTIRAN : 6 c. par jour.

2ème courbe (15-4-57). Fixation à 73 %. Chute moindre.

Tt : ISOTIRAN : 6 c. par jour.

3ème courbe (12-5-57). Normalisation de la courbe.

Tt : ISOTIRAN : 10 c. par jour.

4ème courbe (27-5-57). Léger abaissement de la courbe.

Tt : ISOTIRAN : 10 c. par jour.

5ème courbe (17-6-57). Légère élévation de la courbe.

Interruption de l'ISOTIRAN.

- 6ème courbe (23-7-57). Fixation nettement ↗

Tt : ISOTIRAN. 10 c par jour.

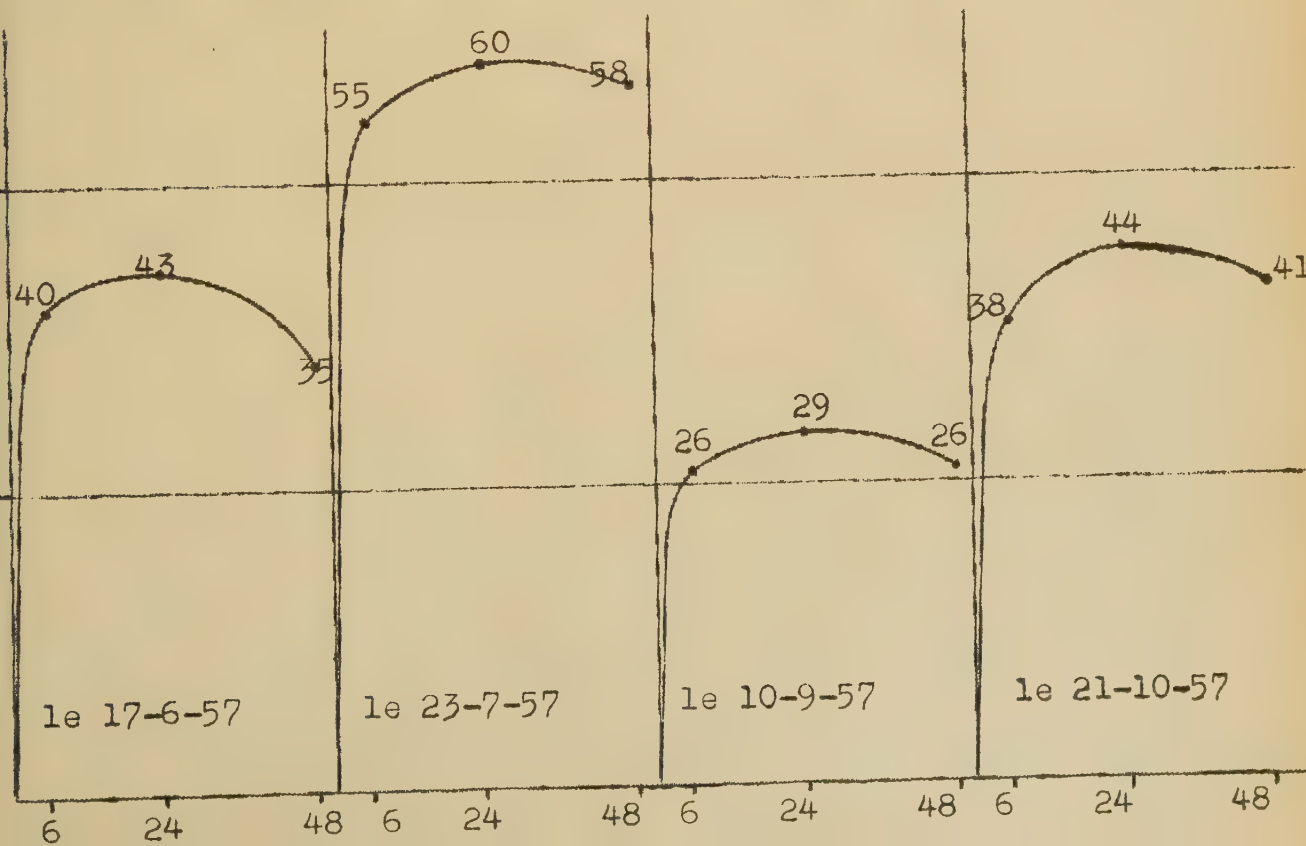
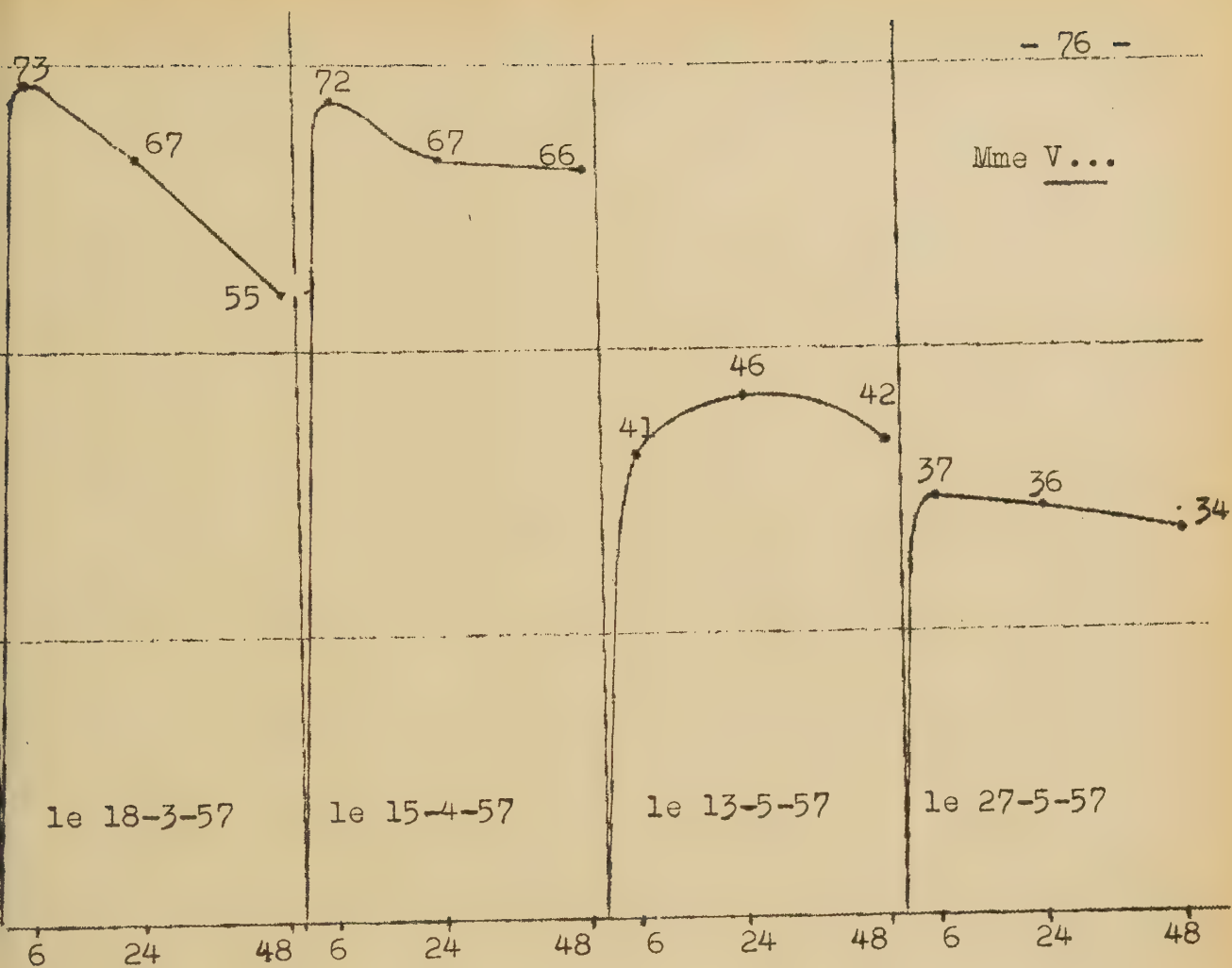
- 7ème courbe (10-9-57). Fixation de nouveau N.

Tt : ISOTIRAN. 8c. puis 6 c. par jour.

- 8ème courbe (21-10-57). Fixation N quoique ↗

Tt : ISOTIRAN. 3 c. par jour.

Mme V...



M. M...

- 1ère courbe (18-3-57). Fixation haute à 72 % à la 6ème h.

Tt : ISOTIRAN, 6 c. par jour.

- 2ème courbe (8-4-57). Fixation à 48 % en plateau.

Tt : ISOTIRAN, 6 c. par jour.

- 3ème courbe (13-5-57). Fixation à 46 % en plateau.

Tt : ISOTIRAN, 10 c. par jour.

- 4ème courbe (27-5-57). Fixation encore plus basse.

Tt : ISOTIRAN, 10 c. par jour.

- 5ème courbe (11-6-57). Fixation légèrement plus haute.

Tt : interruption de l'ISOTIRAN.

6ème courbe (17-7-57). Fixation légèrement plus haute.

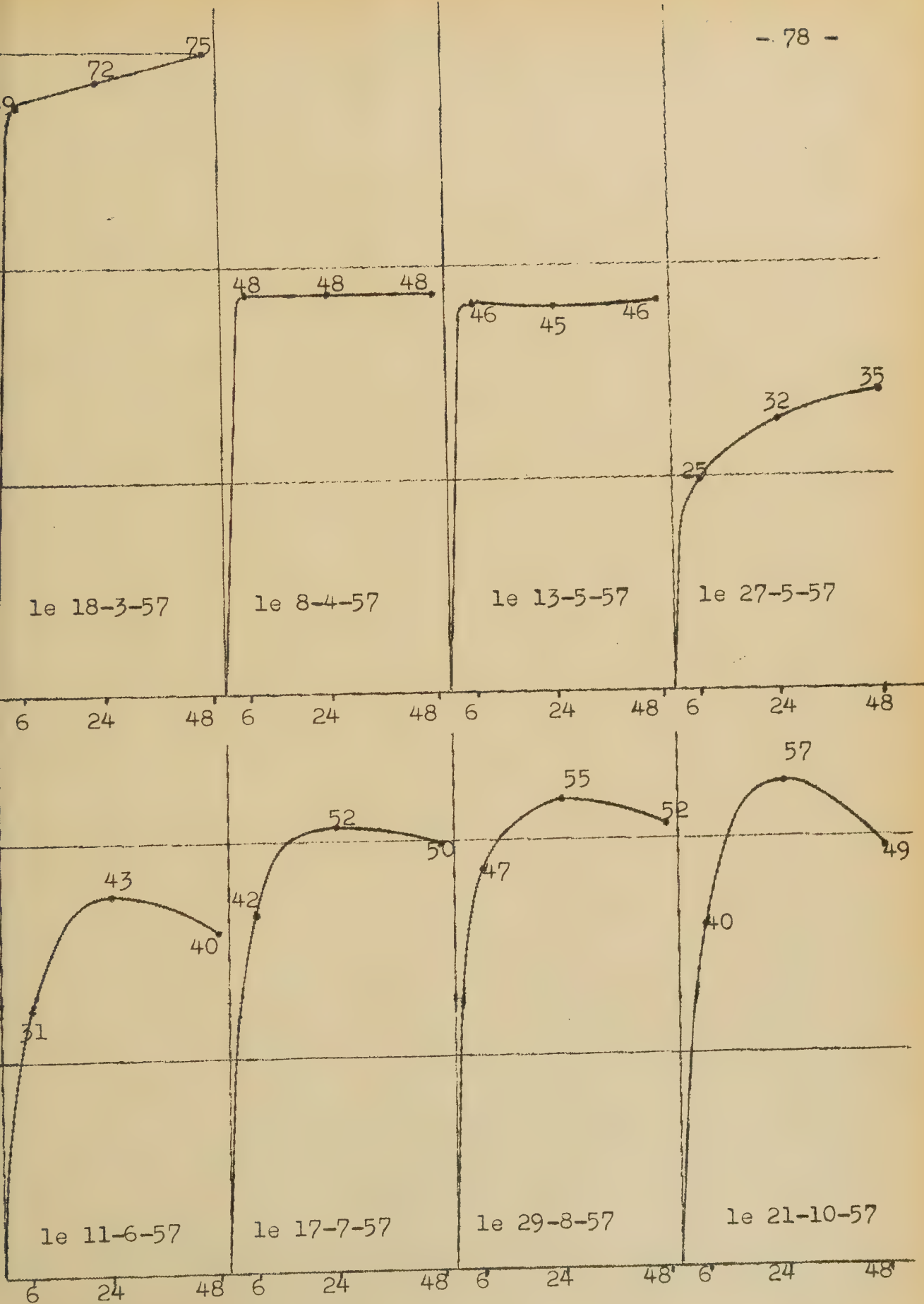
Tt : 0

7ème courbe (29-8-57). Fixation légèrement plus haute

Tt : reprise de l'ISOTIRAN (12 c. par jour)

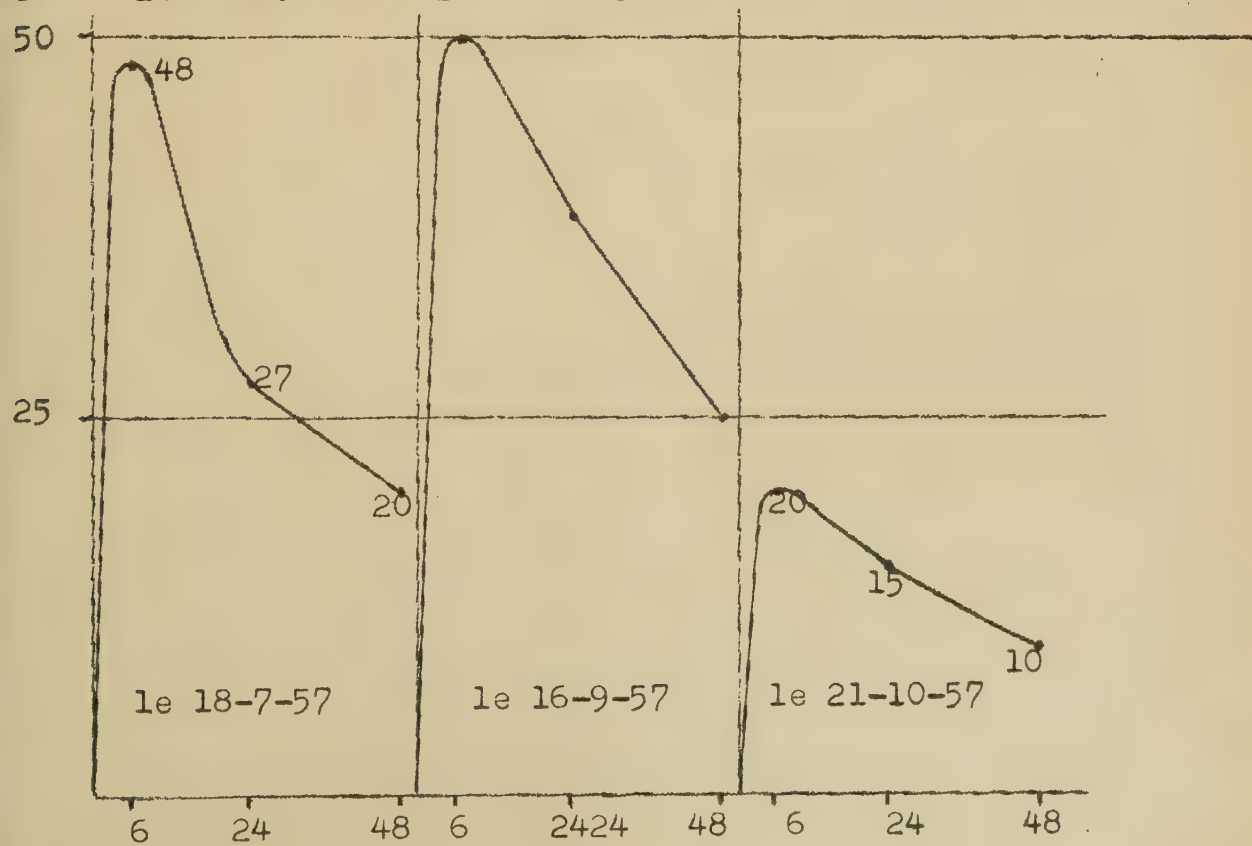
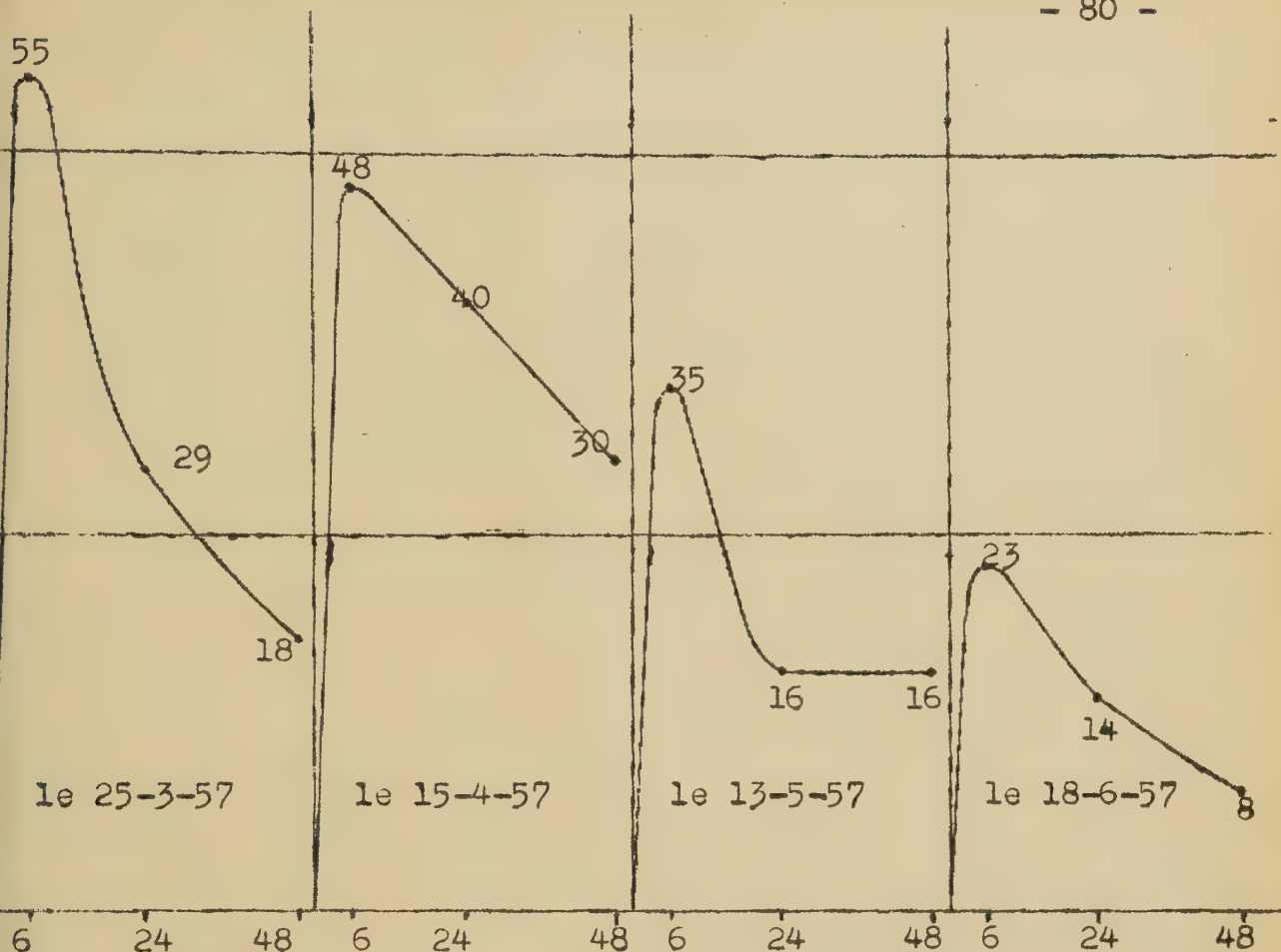
8ème courbe (21-10-57). Fixation légèrement plus haute.

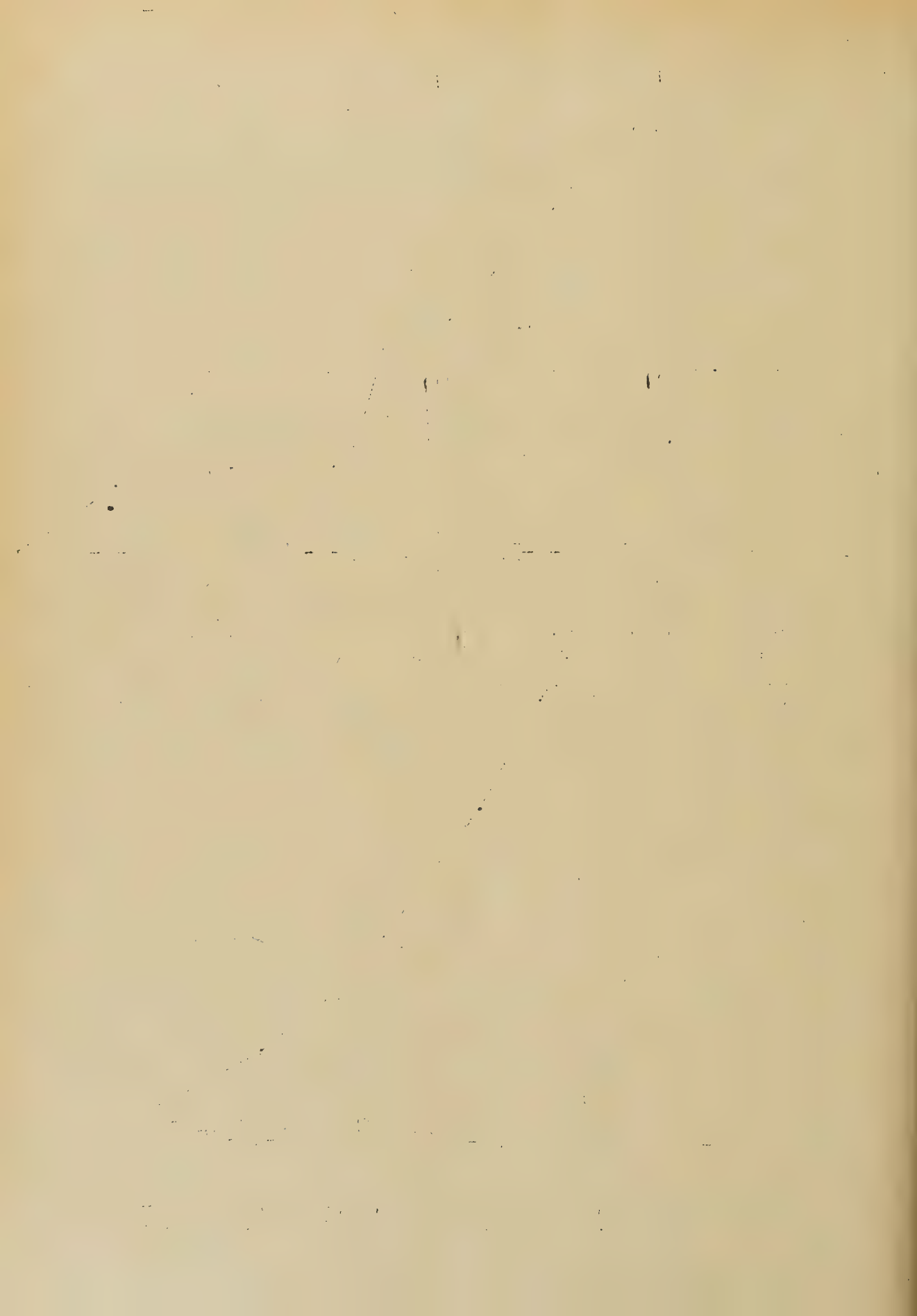
Tt : ISOTIRAN, 12 c. par jour.



M. Z...

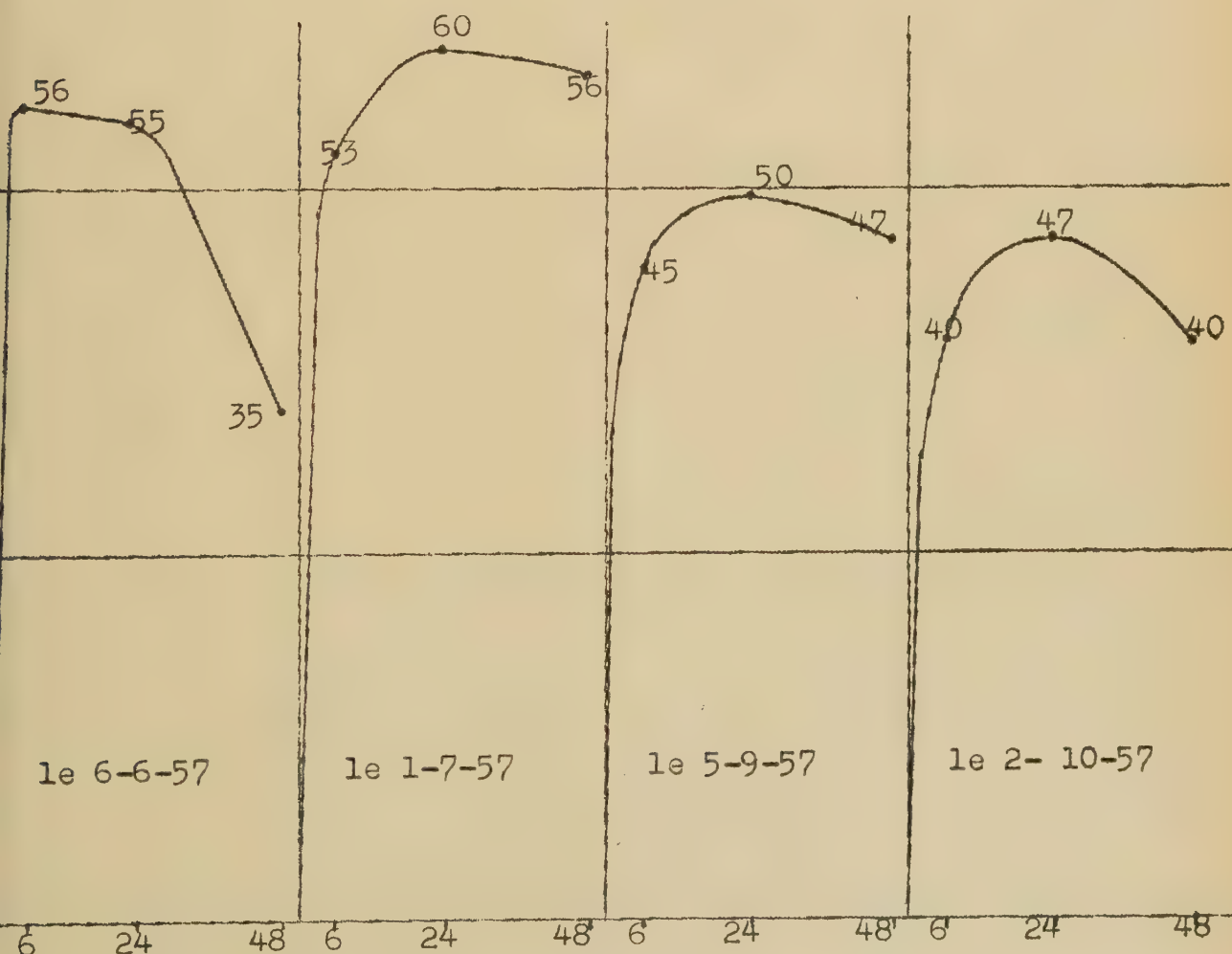
- 1ère courbe (25-3-57). Fixation à 55 % à la 6ème heure.
Chute rapide. Tt : ISOTIRAN. 6 c. par jour.
- 2ème courbe (15-4-57).: Fixation plus basse. Chute moins
rapide. Tt : ISOTIRAN, 6 c. par jour.
- 3ème courbe (13-5-57). Fixation à 35 % à la 6ème heure. Chute.
Tt : ISOTIRAN. 10 c. par jour.
- 4ème courbe (18-6-57). Fixation plus basse. Chute moins
rapide. Tt : interruption.
- 5ème courbe (18-7-57). Fixation à 48 % à la 6ème heure. Chute.
Tt : reprise de l'ISOTIRAN (10 c. par jour).
- 6ème courbe (16-9-57). Pas de changement de la courbe.
Tt : ISOTIRAN, 12 c. par jour.
- 7ème courbe (21-10-57). Net abaissement de la courbe.
Tt : ISOTIRAN, 8 c. par jour.





Mme N...

- 1ère courbe : le 6-6-57. Fixation à 56 % en 6 h. Puis chute
Mise à 10 c. d'ISOTIRAN par jour de façon continue.
- 2ème courbe : le 1-7-57. Fixation haute, mais chute moins
rapide. La malade est laissée à 10 c. d'ISOTIRAN.
- 3ème courbe : le 5-9-57. Fixation plus basse. Chute non
rapide. Tt : ISOTIRAN : 8 c. par jour pendant 15 jours
à partir du 18-9-57 : 6 c. par jour pendant les 15 jours
suivants.
- 4ème courbe : le 20-10-57. Fixation encore abaissée. Chute
non rapide. Tt : ISOTIRAN : 6 c. par jour.

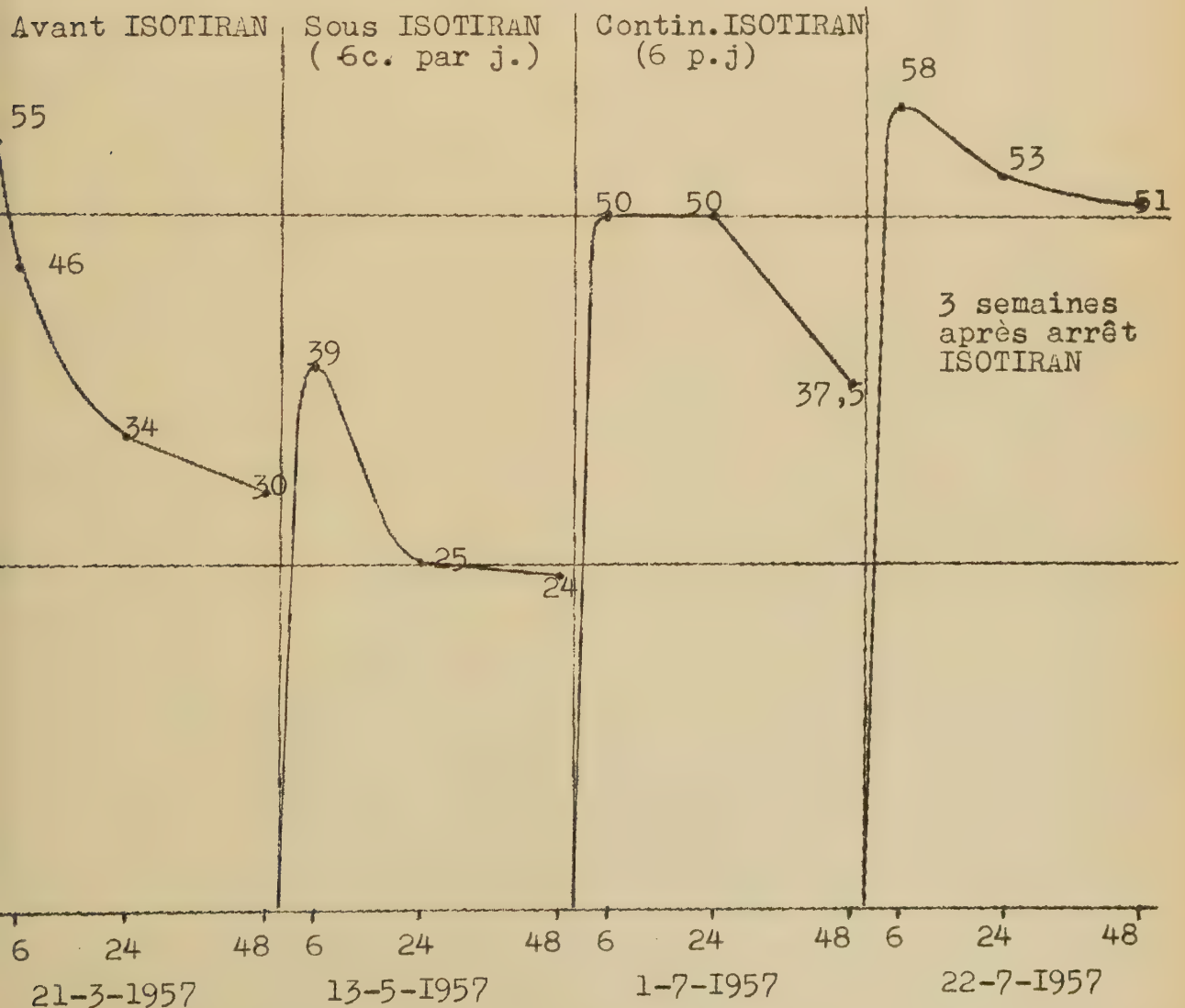


Mme B...

- 1ère courbe le 21-3-57. Fixation à 55 % à la 2ème heure.
Chute rapide.

Mise à l'ISOTIRAN à la dose de 6 comprimés par jour.

- 2ème courbe le 13-5-57. Amélioration.
- 3ème courbe le 1-7-57. Elévation de la courbe.
- 4ème courbe le 22-7-57. Après arrêt de l'ISOTIRAN, fixation supérieure à la fixation initiale. Mais chute beaucoup moins importante.



Conclusion

Dans les 5 cas, nous avons obtenu une action commune (comme avec le Basolan) :

DIMINUTION DE L'IMPORTANCE DE LA CHUTE AVEC TENDANCE A LA FIXATION EN PLATEAU.

•
•

Il nous faut avant de terminer ce chapitre signaler les applications que nous avons déjà tirées de ce mode d'action :

1- Dans l'hyperthyroïdie (traitement par les ATS).

2- Surtout lorsque l'on veut traiter une hyperthyroïdie avec le R.I.

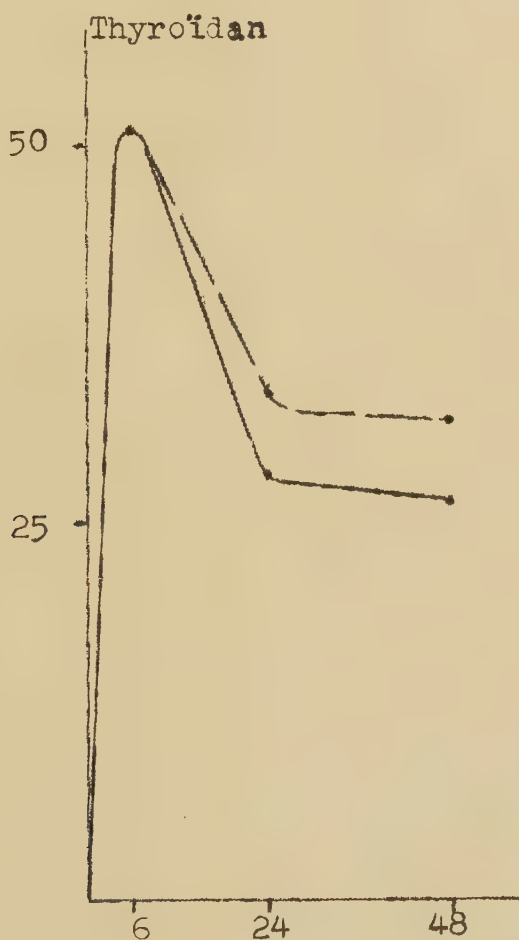
Il est en effet utile dans ce cas d'obtenir le meilleur "rendement biologique" possible, afin de pouvoir donner des doses de R.I. relativement faibles tout en ayant un résultat thérapeutique convenable.

On a pu dans certains cas (voir l'observation de Mme P.) augmenter ce rendement à l'aide d'ATS qui diminuent la valeur de la chute et font ainsi tendre la courbe vers la fixation en plateau.

Mme P...

Le THYROIDAN a été donné à l'heure correspondant au maximum de la fixation.

La 2ème courbe, ainsi modifiée, se relève et on gagne une partie appréciable du rendement.



Conclusion de notre expérimentation

I- Interprétation des résultats fournis par l'Administration d'ATS à doses moyennes

- Chez les sujets à thyroïde normale (aplatissement de la courbe de fixation).

- Chez les hyperthyroïdiens : chez lesquels on constate un phénomène constant : LA DIMINUTION DE LA VALEUR ABSOLUE DE LA CHUTE.

Alors qu'on s'attendrait - d'après les hypothèses selon lesquelles les ATS provoquent une freination de thyroxine avec secondairement hypersecrétion de TSH - à avoir une augmentation de la fixation d'iode I31, secondaire à l'administration d'ATS, on obtient seulement une diminution de la chute.

Il est donc logique de penser que la freination thyroxinienne est si faible avec ses doses d'ATS qu'il n'y a pas de réaction d'hyperTSH.

Peut être donc les ATS ont-ils été employés dans ces cas à des doses et pendant une durée insuffisantes pour provoquer une hyperthyroïdisme ?

Quant à la diminution de l'importance de la chute, comme on n'en connaît pas exactement le mécanisme, il n'est possible d'en déduire aucune hypothèse.

II- Interprétation des résultats fournis par l'administration d'ATS à doses fortes chez des sujets euthyroïdiens.

Il semble que l'on produise alors un "blocage" total au niveau de la thyroïde. La freination thyroxinienne étant donc ici très importante, il y aurait une hypersecrétion de TSH.

La thyroïde - sous l'influence de cette hyper TSH - est devenue extrêmement avide d'iode, et cette avidité se traduit par une hyperfixation d'iode I31 dès que l'ATS disparaît de l'organisme.



TROISIEME PARTIE

Nous allons passer rapidement sur le traitement de l'hyperthyroïdie par les ATS pour nous attarder sur leur utilisation dans les cancers métastasiants de la thyroïde.

I- Dans l'hyperthyroïdie : les auteurs trouvent une diminution de la fixation par les ATS.

Nous trouvons dans nos travaux une diminution inconstante de cette fixation, mais par contre une diminution constante de la chute (accompagnée d'une amélioration clinique et métabolique).

II- Dans les cancers métastasiants de la thyroïde c'est à l'hypersecrétion de TSH que les auteurs se sont adressés (en utilisant des doses massives et prolongées d'ATS) pour obtenir une hyperfixation du R.I.

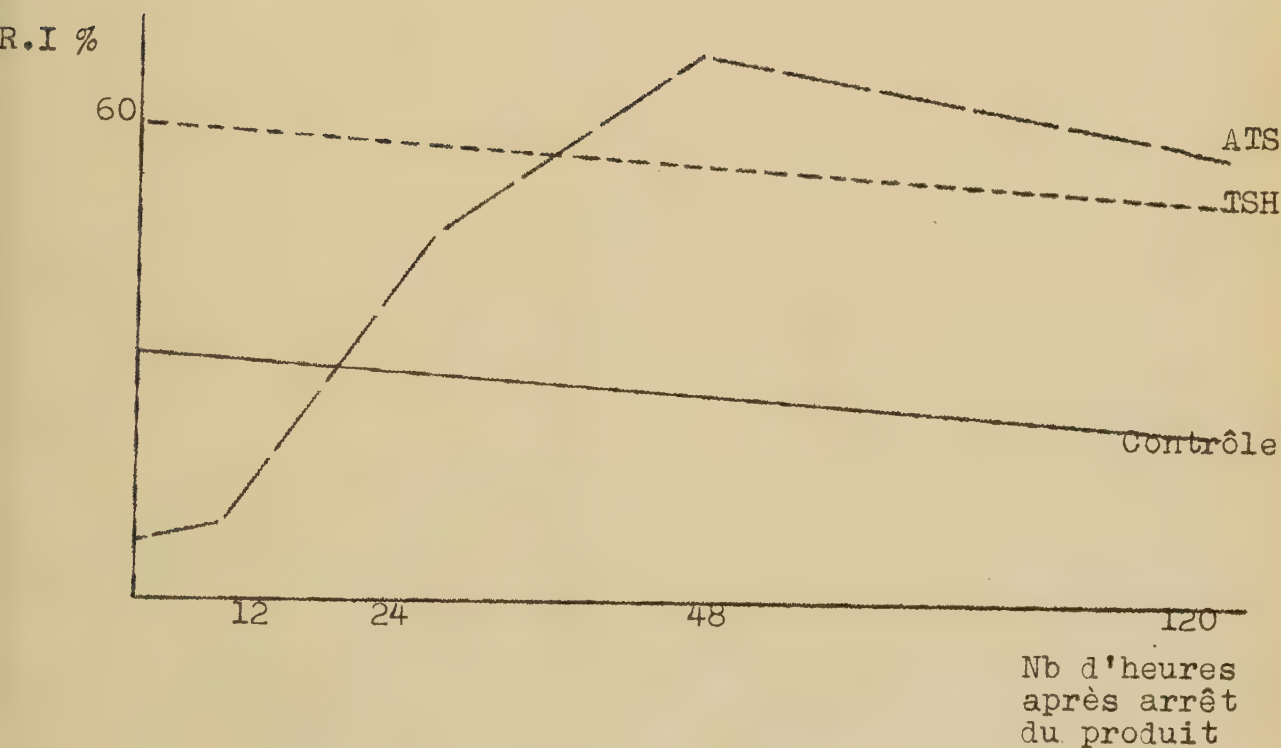
Nous avons nous-mêmes, avec des doses de 800 mg de benzylthiouracil pendant 5 jours, obtenu dans 4 cas sur 4 une hyperfixation du R.I. après un temps de latence.

Nous retrouvons le même schéma dans 3 observations déjà citées dans nos références, observations que nous avons jugé intéressant de rappeler :

D'ANGELO, STEVENS, PASCHKIS, CANTAROW, SUNDERMAN,
FRIEDLER (85)

" "Rebound" de l'activité de la thyroïde envers l'iode I31
"après l'arrêt du propylthiouracil, évident dès la 24ème heure
"après cet arrêt, à maximum le 15ème jour après l'arrêt, chez
"le cobaye".

LARSON, KEATING, PEACOCK, RAWSON (90) et (98)



"Après la cessation du thiouracil, la fixation du R.I. par
"les thyroïdes des poussins a augmenté rapidement, devenant
"plus forte que celle du groupe de contrôle en 24 h. et même
"dans certains cas plus forte que celle du groupe traité par
"la TSH en 48 h."

BLACKBURN, KEATING, HAINES (87)

"Lorsque le niveau du thiocyanate dans le sang est tombé,
"l'avidité initiale (basse) envers l'iode I31 a été remplacée
"par une avidité très forte" (Chez l'homme)."

Les résultats de ces 3 articles sont identiques à
ceux que nous avons obtenus avec des doses fortes d'ATS, c'est
à dire que ces ATS agissent selon le mécanisme suivant :

1ère phase : diminution de la fixation du R.I.

- chez le poussin : 24 à 48 heures ;
- chez le cobaye : 24 heures après arrêt de l'administration
des ATS ;
- chez l'homme, lorsque le niveau sanguin des ATS est élevé.
(Dans notre travail, cette phase se traduit par une légère
augmentation de la fixation).

2ème phase : augmentation importante de la fixation du R.I
après un temps de latence donc, qui est probablement le temps
nécessaire à l'excrétion complète du produit.

CONCLUSION GENERALE

Il faut d'abord signaler deux faits qui empêchent de conclure de façon absolument positive :

1- Lors de l'expérimentation sur des sujets normaux ou hyperthyroïdiens n'ayant subi aucun traitement antérieur, il n'est pas possible de donner une valeur absolue aux courbes obtenues avant et après emploi des ATS.

Il reste en effet au niveau de la thyroïde une certaine quantité d'iode - et ce sous forme d'iodure - qui intervient dans la fixation de l'iode I^{131} .

Il aurait peut être été logique de faire précéder l'établissement de la courbe initiale de fixation par l'administration de thiocyanate de potassium (Rhocya) afin de vider complètement la thyroïde de l'iode restant.

2- La valeur des différents points obtenus est sujette à un pourcentage d'erreurs de l'ordre de 10 %.

Ce qui compte donc dans l'interprétation des courbes est leur profil général plutôt que les chiffres absolus qui les composent.

Ces réserves étant mises à part, nous pouvons dire que nous sommes arrivés à l'hypothèse d'un mécanisme double d'action des ATS, selon la posologie et la durée auxquelles ils sont utilisés :

- abaissement de la courbe ou suppression de la chute caractéristique de l'hyperthyroïdie aux doses moyennes, et ceci par l'intermédiaire d'une hypothyroxinie trop faible pour provoquer une hypersecrétion de TSH.

- Elévation de la courbe aux doses fortes, par blocage total de la production de thyroxine entraînant alors une hypersecrétion de TSH et secondairement une hyperfixation de R.I. par la thyroïde.

Nous avons enfin tenté de rattacher ce mécanisme d'action aux résultats thérapeutiques obtenus dans différentes circonstances :

- utilisation de doses moyennes d'ATS pour améliorer le "rendement biologique" dans un stade préradiothérapique de l'hyperthyroïdie ;

- utilisation de doses moyennes dans l'hyperthyroïdie ;

- utilisation de doses fortes dans les cancers métastasiants de la thyroïde.

On pourra peut être juger ces rapprochements trop faciles et nous reprocher d'avoir émis des hypothèses en nous

basant sur des résultats d'expérimentations sujettes elles-mêmes à certaines erreurs.

Il est évident que les résultats eussent été plus probants si avaient été remplies ces deux conditions :

- administration préalable de thyocyanate de K ;
- administration plus longue des ATS.

Mais tout en reconnaissant ces imperfections, nous pensons qu'il est cependant permis d'accorder un certain crédit aux résultats que nous avons obtenus, de par la similitude même des réponses trouvées.

VU : LE DOYEN

L. BINET

VU : LE PRESIDENT

M. FAUVERT

VU : le RECTEUR

R. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

GENERALITES

- 1- KESTON, RALL, FRANTZ, PALMER. Science. 1942. p. 362-363.
- 2- SEIDLIN, MARINELLI, OSHRY. J.A.M.A. 1946. p. 838-847.

HISTOPATHOLOGIE

- 3- MARINELLI, FOOTE, HILL, HOCKER. American Journal of Roentgenology. 1947. p. 17-30.
- 4- RAWSON, SKANSE, MARINELLI, FLUHARTY. Cancer. 1949. p.279-292.
- 5- FITZGERALD, FOOTE. Journal of Clinical Endocrinology 1949.
p. 1153
- 6- FITZGERALD, FOOTE, HILL. Cancer 1950. p. 86-105.
- 7- DOBYNS, LENNON. Journal of Clinical Endocrinology. 1948.
p. 732-748.
- 8- DOBYNS, SKANSE, MALOOF. Journal of Clinical Endocrinology.
1949, p. 1171.
- 9- DARGENT, GUINET. Presse Médicale 1950. p. 1016-1021.
- 10- BERGER, DARGENT, MORET. Journal de radiologie. 1950. p.540-48
- 11- DOBYNS, MALOOF. Journal of Clinical Endocrinology. 1951.
p. 1323-1360.
- 12- KRENTZER, MILLER, SOLEY, LINDSAY. Archives of Surgery 1950
p. 707-720.
- 13- LEBLOND. Anatomical records. Mars 1944. p. 285-290.

THYROIDECTOMIE

- 14- CUNNINGHAM. Medicine Illustrated. 1954. p. 714-722.
- 15- SEIDLIN, OSHRY, YALOW. Journal of Clinical Endocrinology
1948. p. 423-432.
- 16- SEIDLIN, ROSSMON, OSHRY, SIEGEL. Journal of Clinical
Endocrinology. 1949. p 1122-1137.

- 17- ALBEAUX FERNET - Le Progrès Médical. 1952. p. 275-282.
- 18- LAMARQUE-THIBAUD, PAGES, GABY BOBO. Journal de Radiologie et d'Electrologie. 1954. p. 274-275.
- 19- RAWSON, MARINELLI, SKANSE, TRUNNELL, FLUHARTY. Journal of Clinical Endocrinology 1948. p. 826-841.
- 20- RAWSON, SKANSE. Radiology. 1948. p.525-531.
- 21- RAWSON, RALL. Medical clinics of North America. 1952. p. 639-662.
- 22- RAWSON, RALL, ROBBINS. Archives of Internal Medicine 1953 p. 299-307.
- 23- DOBYNS, MALOOF. Journal of Clinical Endocrinology. 1951 p. 1323-1360.
- 24- SEIDLIN, MARINELLI. Bulletin of New York Academy of Medicine. 1945. p. 440
- 25- CHESTER, LERCH, VANNOTTI. Schweiz Med. Wehnschr. 1950 p. 1377-1381
- 26- FREEDBERG, URELES, LESSES, GARGILL. J.A.M.A. 1950. p.16-19
- 27- RALL, MILLER, FOSTER, WENDELL, PEACOCK, RAWSON. Journal of Clinical Endocrinology. 1951. p. 1273-1280
- 28- DOBBYNS, MALOOF. Journal of Clinical Endocrinology 1951. p. 1323-1360.
- 29- RAWSON, RALL, PEACOCK. Journal of Clinical Endocrinology 1951. p. 1128-1142.
- 30- CLARK, TRIPPEL, SHILINE. Archives of Internal Medicine. 1951. p. 17-24.
- 31- FREEDBERG, URELLES, LESSES, GARGILL. American Journal of Medicine. 1951. p. 44-54
- 32- BELISLE. Union Médicale du Canada. 1951. p. 802-820.
- 33- BELISLE. Journal of National Cancer Institute. 1953. p. 593-603.
- 34- DARGENT, BERGER. Bull. de l'Assoc. Franç. du cancer 1954 p. 344-362.
- 35- TUBIANA, COLLIEZ, HUGUENIN, ABBATUCCI, DUTREIX. Bull. de l'Assoc. Franç. du cancer. 1954, p. 322-343.

- 36- SPECHT, BAUER, ADAMS. An. Journal of Med. I953. p. 766-69
- 37- MARINELLI, TRUNNELL, HILL, FOOTE. Radiology I948. p.553-57
- 38- TRUNELL, MARINELLI, DUFFY, HILL, PEACOCK, RAWSON.
J. of Cl. Endocrinology I949. p. 1138-1152.
- 39- RAWSON, MALOOF. J. of Cl. Endocrinology I951. p. 1128-1142
- 40- GREEN, TAIT, WORSNOP. British J. of Radiology I951.
p. 148-155
- 41- COLLIEZ, TUBIANA, DUTREIX, GUEIFI. J. de Radiologie. I953
p. 305-313.
- 42- KEYNES. Lancet. I954. p 666-668.
- 43- KURLAND, FREEDBERG, FISHMAN. J. of Cl. Endocrinology I954.
p. 572-578.
- 44- PIERQUIN. La Vie Médicale I954. p. 991-996.
- 45- CUNNINGHAM, HILTON, POCHIN. British J. of Radiology I955
p. 252-256.
- 46- CONCANNON, EVANS, CLARK d° p. 307-313
- 47- MARTIN, STANBURY. J. of Cl. Endocrinology I955. p.811-817
- 48- MALOOF, VICKERY d° 1956. p.1-27
- 49- HALPHEN. Thèse Médecine Paris I952.
- 50- ROUBINET d° Lyon I952
- 51- ABBATUCCI d° Paris I954
- 52- WELFLING. Mémoires d'Electroradiologie. I950.
- 53- FRANTZ, QUIMBY, EVANS. Radiology. I948. p. 532-551.

T.S.H.

- 54- SEIDLIN, OSHRY, YALOW. J. of Cl. Endocrinology I948.
p. 423-432
- 55- RAWSON, MARINELLI, SKANSE, TRUNNELL, FLUHARTY.
J. of Cl. Endocrinology I948. p. 826-841.

- 56- TRUNNELL, MARINELLI, DUFFY, HILL, PEACOCK, RAWSON.
J. of Cl. Endoc. 1949, p. 1138-1152
- 57- RAWSON, RALL. Med. Cl. of North America. 1952. p. 639-62
- 58- STURGEON, DAVIS, CATZ, PETIT, STARR. J. of Cl. Endoc. 1953
p. 1391-1407.
- 59- FRANTZ, LARSEN, JARETZKI. J. of Cl. Endoc. 1950, p. 1084-91
- 60- MARINELLI, FOOTE, HILL, HOCKER. Am. J. of Roentgenology
1947. p. 17-30.
- 61- REISS, HEMPHILL, MURPHY, HALKERSTON, BADRICK.
J. of Endoc. 1949. p. 235-243.
- 62- SEIDLIN, ROSSMON, OSHRY, SIEGEL. J. of Cl. Endoc. 1949
p. 1122-1137.
- 63- PATERSON. British J. of Radiology. 1952. p. 553-556
- 64- WARRINGTON. d° 1952. p. 556-559
- 65- DARGENT, BERGER. Bull. de l'Assoc. Franç. du cancer 1954
344-362.
- 66- RALL, MILLER, FOSTER, WENDELL, PEACOCK, RAWSON.
OJ. of Cl. Endoc. 1951, p. 1273-1280.
- 67- FRANTZ, QUIMBY, EVANS. Radiology 1948. p. 532-551.
- 68- RAWSON, RALL, ROBBINS. Archives of Int. Med. 1953.
p. 299-307.
- 69- KEATING, RAWSON, PEACOCK, EVANS. Endocrinology. 1945.
p. 137
- 70- STANLEY, ASTWOOD. Endocrinology. 1949. p. 49-60.
- 71- SONENBERG, KESTON, MONEY, RAWSON. J. of Cl. Endoc. 1952
p. 1269-86
- 72- VERZAR, VIDOVIC. J. of Endoc. 1952, p. 321-328.
- 73- LEBLOND, SUE. Mém. de la Soc. de Biologie. 1940. p. 543-45
- 74- LEBLOND, SUE. Am. J. of Physiology. 1941. p. 549-561.
- 75- HERTZ, ROBERT, EVANS. Proc. of the Soc. of Exp. Biol. and
Med. 1938, p. 510-513.

- 76- GILLILAND, STRUDWICK. Clinical Science. 1953. p. 265-270
77- SHELLABARGER, GODWIN. Am. J. of Physiology. 1954. p.371-73

A T S

- 78- RALL, MILLER, FOSTER, WENDELL, PEACOCK, RAWSON.
J. of Cl. Endoc. 1951, p. 1273-1280
- 79- RAWSON, TANNHEIMER, PEACOCK. Endocrinology. 1944, p.252
- 80- RAWSON et coll. Endocrinology 1947. p. 299-307
- 81- ALBERT, RAWSON, RIDDEL, MERRILL, LENNON. Endocrinology 1947
p. 361-369.
- 82- RAWSON, MARINELLI, SKANSE, TRUNNELL, FLUHARTY.
J. of Cl. Endoc. 1948, p. 826-841.
- 83- TRUNNELL, MARINELLI, DUFFY, HILL, PEACOCK, RAWSON.
J. of Cl. Endoc. 1949, p. 1138-1152
- 84- DOBYNS, MALOOF. J. of Cl. Endoc. 1951. p. 1323-1360.
- 85- D'ANGELO, STEVENS, PASCHKIS, CANTAROW, SUNDERMAN, FRIEDLER
Endocrinology 1954. p. 565
- 86- D'ANGELO, STEVENS, PASCHKIS, CANTAROW, SUNDERMAN, FRIEDLER
Federation Proceedings. 1953. p. 107
- 87- BLACKBURN, KEATING, HAINES. J. of Cl. Endoc. 1951,
p. 1503-1511.
- 88- RAWSON, ALBERT. Recent progress in hormone research. 1949
p. 397-419.
- 89- ALBERT, TENNEY. Proc. of the Soc. for Exper. Biol. and Med.
1951. p.202-203.
- 90- LARSON, KEATING, PEACOCK, RAWSON. J. of Cl. Endoc. 1952
- 91- FRANTZ, LARSEN, JARETZKI d° 1950. p. 1084-1091
- 92- RAWSON, RALL, PEACOCK d° 1951. p. 1128-1142
- 93- RAWSON, RALL. Med. Cl. of North America. 1952. p. 639-662
- 94- RAWSON, RALL, ROBBINS, Archives of Int. Med. 1953. p. 299
- 95- DARGENT, BERGER. Bull. de l'Assoc. Franç. du Cancer 1954.
p. 344-362

- 96- Compte rendu de la Société de Biologie. 1954. p. 2112-13
- 97- WELFLING. Thèse de Radiologie 1950 (98)
- 98- LARSON, KEATING, PEACOCK, RAWSON. Endocrinology 1945.
p. 149-159
- 99- GORDON, GOLDSMITH, CHARIPPER d° 1945. p. 53-61
- 100- ASTWOOD, SULLIVAN, BISSEL, TYSLOWITZ. d° 1943. p. 210-25
- 101- DARGENT, PAPILLON, GUINET. J. de Radiologie. 1949. p.15-21
- 102- ARON, MARESCAUX. Compte rendu de la Soc. de Biologie 1947
p. 671-672
- 103- FOURNEL. Bull. de la Soc. de Chimie Biol. 1946. p. 390-93
- 104- JOLIOU, BOVET, COURRIER, HOREAU, POUMEAU DELILLE, SUE
C.R. de la Soc. de Biol. 1945. p. 278-79
- 105- SONANBERG, RALL. Med. Cl. of North America 1956. p.821-36
- 106- STORAASLI, KING. Am. J. of Roentgenology 1956. p 1150-1161
- 107- STANLEY, ASTWOOD. Endocrinology. 1948. p. 107-123
- 108- HOUDARD. La France Médicale 1950. p. 11-14.
- 109- TOURNEUR. Revue du Praticien. 1956. p. 47 à 53.
- 110- MALOOF, VICKERY. J. of Cl. Endoc. 1956. p. 1 à 27

ATS et HYPERTHYROIDIE

- 111- ASTWOOD. J.A.M.A. 1943, p. 78-81
- 112- LARSON, KEATING, RAWSON, PEACOCK. Endocrinology 1944
- 113- FRANKLIN, LERNER, CHAIKOFF d° 1944, p.265-68
- 114- KESTON, GOLDSMITH, GORDON, CHARIPPER. J. of Biol. Chemistry
1944, p. 241-244
- 115- RAWSON, TANNHEIMER, PEACOCK. Endocrinology 1944, p.245
- 116- LARSON, KEATING, PEACOCK, RAWSON d° 1945. p. 149
- 117- RAWSON, MC GENTY, FLUHARTY, WILSON, RIDDEL, YEE.
J. of Pharm. and Exp. Ther. 1948, p. 246-257

- 118- RAWSON, MC GENTY, PEACOCK, MERRILL, WILSON, LOCKHART
J. of Pharm. and Exp. Ther. 1948, p. 240-245
- 119- D'ANGELO, STEVENS, PASCHKIS, CANTAROW, SUNDERMAN,
FRIEDLER. Endocrinology. 1954. p. 545.
- 120- BLACKBURN, KEATING, HAINES. J. of Cl. Endoc. 1951.
p. 1503-1511
- 121- SHULTZ, WYMAN, JACOBSSON d° 1952. p. 1205-14
- 122- DE GENNES. Maladies des glandes endocrines.
- 123- LAWSON, SEARLE. J. of Endoc. 1952. p. 32-39.
- 124- MONEY, FITZGERALD, GODWIN, RAWSON. Cancer. 1953.
p. 111-120.
- 125- MONEY, FITZGERALD, GODWIN, RAWSON. Physiological Review"
1950. p. 194
- 126- SELENKOW, RIVERA, THORN. J. of Cl. Endoc? 1957.
p. 1131-39.

B.T.U.

- 127- GARNIER. Thèse Médecine Toulouse. 1951. 122
- 128- DE GENNES. Bull. de la Soc. des Hôp. de Paris 1950.
- 129- BARGETON, KRUMM HELLER. Soc. de Biologie. 9 Juillet 1949
- 130- BARGETON, KRUMM HELLER. F. de FOMBELLE.
Soc. de Biologie. 13 Mai 1950.

